

روش‌های درمانی کنونی و آتی در بیماری آلزایمر

دکتر مجتبی سرکندی

عصبی (افسردگی، بی‌تفاوتی، اضطراب، بی‌قراری، هذیان، توهم و...) همراه است. بالا رفتن امید به زندگی، منجر به رشد سریع تعداد بیماران مبتلا به زوال عقل، به ویژه آلزایمر، گردیده و این امر به افزایش بسیار زیاد تحقیقات در زمینه کشف داروها برای پیشگیری این بیماری منجر شده است.

تا به امروز، درمان‌های رایج فقط ماهیت علامتی داشته و با اختلال انتقال‌دهنده عصبی این بیماری مقابله می‌کنند. برای درمان خفیف تا متوسط بیماری آلزایمر سه مهارکننده کولین استراز (۲) و برای درمان متوسط تا شدید آن ممانتین تأیید گردیده است (۳). به صورت هم‌زمان نیز از داروهای آنتی‌سایکوتیک و ضدافسردگی برای

دمانس یا زوال عقل به‌طور فزاینده به‌عنوان یکی از مشکلات پزشکی مهم در افراد مسن در آمده و شیوع آن در این گروه سنی از ۱ درصد در ۶۰ سالگی تا حداقل ۳۵ درصد در ۹۰ سالگی رو به افزایش می‌باشد (۱). بیماری آلزایمر (AD) یکی از شایع‌ترین انواع دمانس می‌باشد و شامل حدود ۶۰ درصد تمام انواع دمانس است. این بیماری از نظر بالینی با پیشرفت از دست دادن حافظه و جهت‌گیری و دیگر نقص‌های شناختی، از جمله ضعف در قضاوت و تصمیم‌گیری، آپراکسی [نوعی اختلال حرکتی ناشی از آسیب دیدگی عصبی با ناتوانی در انجام ارادی (هدفمند) حرکات] و اختلال‌های زبان مشخص می‌شود که معمولاً با نشانه‌های مختلف

که ذکر گردید برای درمان خفیف تا متوسط بیماری آلزایمر سه مهارکننده کولین استراز شامل دونپزیل (آریسپت، فایزر)، ریواسیتگمین (اگزلون، نوارتیس) و گالانتامین (رمینیل، جانسن) به‌عنوان استاندارد و خط اول درمان آلزایمر در نظر گرفته شده اند (۶). مطالعه‌های مروری سیستمیک شامل کارآزمایی‌ها دوسو کور، تصادفی و کنترل شده با دارونما از این سه داروی مهارکننده کولین استراز همگی بیانگر منافع روی عملکردهای شناختی، فعالیت‌های روزمره زندگی (ADL) و عملکرد کلی برای بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر به صورت خفیف تا متوسط می‌باشد. هیچ تفاوت معنی داری در اثربخشی بین مهارکننده‌های کولین استراز وجود ندارد.

علاوه بر این، دونپزیل برای درمان بیماری آلزایمر شدید نیز در آمریکا تأیید شده است (۷). اگر چه تاکنون اولین داروی تأیید شده مهارکننده کولین استراز برای بیماری آلزایمر در سال ۱۹۹۳ بود، به خاطر سمیت کبدی آن استفاده نشد (۸). بررسی‌های سیستمیک مرتبط نشان دادند که بروز عوارض جانبی گوارشی مانند تهوع، استفراغ، اسهال و گرفتگی عضلات شکم، با دونپزیل کمتر از ریواسیتگمین و گالانتامین می‌باشند (۹). بروز عوارض جانبی با مقادیر مصرف درمانی بالاتر همراه بود.

با این حال، ممکن است که تحمل پذیری نسبت به گالانتامین و ریواسیتگمین برابر با دونپزیل باشد، اگر روال تیتراسیون دقیق و تدریجی بیش از ۳ ماه استفاده شود. شکل پوستی ریواسیتگمین دارای مقدار مصرف پایین‌تر با عوارض جانبی کمتر اما اثربخشی قابل مقایسه می‌باشد که برخی مراقبان

علایم رفتاری این بیماری استفاده می‌شود (۴). داروهایایی که تحقیق‌ها روی آن‌ها انجام می‌گیرند، شامل ترکیباتی هستند که بر سوبسترای پاتولوژیک بیماری، پلاک β آمیلوئید خارج سلولی ($A\beta$) و لایه‌های نوروفیبریلاتوری داخل سلولی (NFTs)، عمل می‌کنند.

در این مقاله، داروهای اصلاح‌کننده علامتی فعلی و بالقوه جدید بیماری آلزایمر که در حال حاضر در فازهای I-III تحت مطالعه هستند، بررسی می‌شوند. البته، با توجه به حجم بالای مطالب در این زمینه، به داروهای اصلاح‌کننده بیماری در آبشار بتا آمیلوئید پرداخته شده و داروهای مؤثر بر پروتئین تاو و ایمنی درمانی در آلزایمر را در فرصت دیگری بررسی خواهیم کرد.

■ روش‌های درمانی علامتی کنونی برای بیماری آلزایمر

□ مهارکننده‌های کولین استراز

فرضیه کولینرژیک بیماری آلزایمر بیانگر آن است که در فرآیند اولیه بیماری، سیستم کولینرژیک در قاعده مغز قدامی تحت تأثیر قرار می‌گیرد و مواردی مانند از دست دادن سلول‌های عصبی استیل کولین، کاهش عملکرد آنزیمی برای سنتز و تخریب مشاهده می‌گردند که منجر به از دست دادن حافظه و زوال دیگر عملکردهای شناختی و غیرشناختی مانند علایم عصبی - روانی می‌شوند (۵). یک استراتژی مطرح شده به منظور افزایش انتقال کولینرژیک، استفاده از مهارکننده کولین استراز برای به تأخیر انداختن تخریب استیل کولین بین شکاف سیناپسی می‌باشد. همان گونه

آن را ترجیح می‌دهند (۱۰). همچنین گزارش شده که استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز با افزایش میزان سنکوپ، برادی کاردی و جراحی برای قرار دادن ضربان ساز همراه است، خطر ابتلا به این عوارض باید به دقت در برابر منافع داروها برآورد شوند (۱۱).

بررسی‌های جامع نگر که در زمینه مهارکننده‌های کولین استراز منتشر شده اند، بیانگر آن هستند که این داروها باعث تاخیر در کاهش عملکرد شناختی در ارزیابی با مقیاس سنجش بیماری آلزایمر - تحت مقیاس شناختی (ADAS-Cog)، امتیاز بالینی جهانی، رفتار و فعالیت‌های روزمره زندگی (ADL) طی دوره‌های ۱۲ - ۶ ماه می‌شوند. ADAS-Cog یکی از آزمون‌هایی است که اغلب برای اندازه‌گیری شناخت در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شود و در مرحله اول زبان و حافظه را اندازه‌گیری می‌کند. ADAS-Cog شامل ۱۱ بخش است و انجام آن حدود ۳۰ دقیقه طول می‌کشد. این مقیاس دارای دو قسمت است: یک قسمت عملکردهای شناختی و دیگری عملکردهای غیرشناختی مانند خلق و خوی و رفتار را اندازه‌گیری می‌کند.

ADAS-Cog کمک می‌کند تا شناخت و تفاوت بین عملکرد شناختی طبیعی و دارای اختلال ارزیابی گردد. این امر به‌ویژه برای تعیین میزان زوال شناختی مفید است و می‌تواند به ارزیابی مرحله بیماری آلزایمر که فرد در آن قرار دارد، کمک کند. نمرات این آزمون از صفر تا ۷۰ می‌باشد و نمره بالاتر بیانگر اختلال شناختی بیشتر است.

به‌نظر می‌رسد که این مزایا قابل کاربرد برای آلزایمر خفیف، متوسط و شدید باشند (۲،۱۲). در

مقایسه با افرادی که دارونما مصرف می‌کردند، افراد استفاده‌کننده از مهارکننده‌های کولین استراز به‌طور کلی بهبود خفیف اولیه در عملکردهای شناختی پس از ۳ ماه نشان می‌دهند طی ۹ - ۳ ماه پس از آن، متوسط کاهش در عملکرد شناختی نیز با سرعت کمتری روی می‌دهد. در ماه ششم، بهبود شناختی (در برابر دارونما) ۲/۷ امتیاز در محدوده اواسط از ADAS-Cog بود (۲،۱۲). علایمی که بهبود پیدا کرده اند، شامل دقت، تفکر، حافظه، پراکسی، درک زبان و ارتباطها می‌باشند (۱۳).

شروع درمان با مهارکننده کولین استراز در مراحل اولیه بیماری آلزایمر ترجیح داده می‌شود. یک مطالعه ۵۲ هفته‌ای از اثربخشی ریواسیتگمین در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف تا نسبتاً شدید بیانگر آن بود بیماران مبتلا به آلزایمر که این داروها را ۶ ماه دیرتر، نسبت به کسانی که بلافاصله پس از تشخیص استفاده از دارو را آغاز کرده اند، کاهش عملکرد شناختی کمتری به‌دست آورده اند (۶). عملکرد شناختی، نیز پس از ۱۲ ماه درمان با ریواسیتگمین در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف در مقایسه با بیماران درمان نشده که به‌طور قابل توجهی عملکرد شناختی آنها طی همان مدت بدتر شده، حفظ گردیده است (۱۴).

□ آنتاگونیست‌های N متیل D آسپاراتات

یکی از گزینه‌های درمانی برای بیماری آلزایمر متوسط تا شدید، ممانتین (ایبکسا، LUNDBECK) می‌باشد. این دارو یک آنتاگونیست غیررقابتی N - متیل D آسپاراتات (NMDA) با تمایل متوسط است که معتقد هستند سلول‌های عصبی را از Excitotoxicity حفاظت می‌کند. مطالعه‌های

زوال عقل، مشترک هستند. این علائم، عوامل تعیین‌کننده افزایش کار و زحمت پرستاران و مراقبان بیماران هستند. با توجه به یک مطالعه مشاهده‌ای بزرگ، BPSD ممکن است به چهار خوشه عمده علامتی با شیوع بالای گروه بندی می‌شوند: سایکوز (۳۸ درصد از بیماران، هذیان)، علائم هیجانی (۵۹ درصد، اضطراب و افسردگی)، بیش‌فعالی (۶۴ درصد، تجاوز، عدم بازداری) و بی‌تفاوتی (۶۵ درصد) (۱۷).

مهارکننده‌های کولین استراز و ممانتین ممکن است روی علائم رفتاری اثر داشته باشند (۶). با این حال، هنگامی که BPSD شدیدتر می‌شوند، این داروهای ضددمانس ممکن است به اندازه داروهای دیگری که باید به بیمار داده شود، مؤثر نباشند.

مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (داروهای SSRI: فلوکستین، سرتالین، پاروکستین، سیتالوپرام، فلووکسامین) کارآمدترین داروها برای درمان افسردگی همراه در آلزایمر در نظر گرفته می‌شوند (۱۷).

میرتازاپین، ونلافاکسین و دولوکستین، که مهارکننده‌های ترکیبی انتخابی نورآدرنالین و سروتونین (SNRIs) و بوپروپیون از دیگر داروهای ضدافسردگی هستند که به‌طور گسترده در این جمعیت استفاده می‌شوند.

چند کارآزمایی بالینی تصادفی با تعداد محدودی از بیماران و همچنین مطالعه‌های جامع نگر، اثربخشی این داروها را برای درمان افسردگی آلزایمر تأیید می‌کنند. داروهای SSRI ممکن است برای درمان بی‌قراری و سایکوز آلزایمر در نظر گرفته شده است (۱۷). با این حال، یک کارآزمایی

مروری سیستمیک دو سو کور، گروه موازی و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی روی ممانتین بیانگر بهبود در شناخت، فعالیت‌های روزمره زندگی و رفتار در افراد مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید بعد از ۶ ماه استفاده می‌باشند (۳). یک بررسی مروری سیستمیک دیگر که شامل شش کارآزمایی بالینی تصادفی بود، نشان داد که ممانتین ممکن است علائم رفتاری و روانی زوال عقل را کاهش دهد. شایعترین عوارض جانبی گزارش شده در کارآزمایی‌های ممانتین، سرگیجه، سردرد و گیجی بودند. یک گروه کوچک از بیماران ممکن است دچار بی‌قراری شوند (۹).

■ درمان ترکیبی

کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در گروه‌های موازی از بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید بیانگر منافع معنی‌دار در عملکرد شناختی، زبان، فعالیت‌های روزمره زندگی، رفتارها و شرایط کلی در استفاده ترکیبی از ممانتین و دونپزیل در مقابل گروه دارونما (ممانتین و دارونما) می‌باشند (۱۵). با این حال، چنین منفعتی را در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط نشان نداده اند (۱۶).

■ درمان علائم رفتاری و روانی زوال عقل در بیماری آلزایمر

علائم عصبی - روانی غیرشناختی یا نشانه‌های رفتاری و روانی زوال عقل (BPSD) در همه مراحل بالینی آلزایمر و حتی در اختلال فراموشی خفیف شناختی (MCI) (مرحله پیش‌دمانس از بیماری آلزایمر) با افزایش شیوع به‌هنگام پیشرفت

یک ارتباط قوی گزارش شده است (۱۷). داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین نیز می‌توانند تا حدی BPSD را در بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش دهند (۴).

داروهایی که در حال حاضر برای درمان آلزایمر استفاده می‌شوند، اثرات سودمند ضعیفی بر عملکرد شناختی دارند و یا باعث اثرات تسکینی بر BPSD می‌شوند. کشف داروهای جدیدی که در طول مراحل اولیه آلزایمر عمل کنند، می‌تواند به عنوان یک نیاز پزشکی در نظر گرفته شود. مداخله زودهنگام مهم است، زیرا تاخیر در درمان با پیشرفت علائم غیر قابل برگشت همراه می‌باشد.

■ فرضیه آمیلوئید

ضایعات هیستوپاتولوژیک اولیه آسیب شناسی آلزایمر پلاک‌های آمیلوئیدی، NFTs و کاهش نورونی هستند. پلاک بالغ از یک هسته مرکزی با آمیلوئید در اطراف سلول‌های عصبی رو به انحطاط متأثر از سمیت $A\beta$ تشکیل شده است. NFTs شامل پروتئین تاو بیش از حد فسفریله می‌باشد و فرض گردیده که دارای آرایشی حاوی دو مارپیچ رشته‌ای است (۲۰).

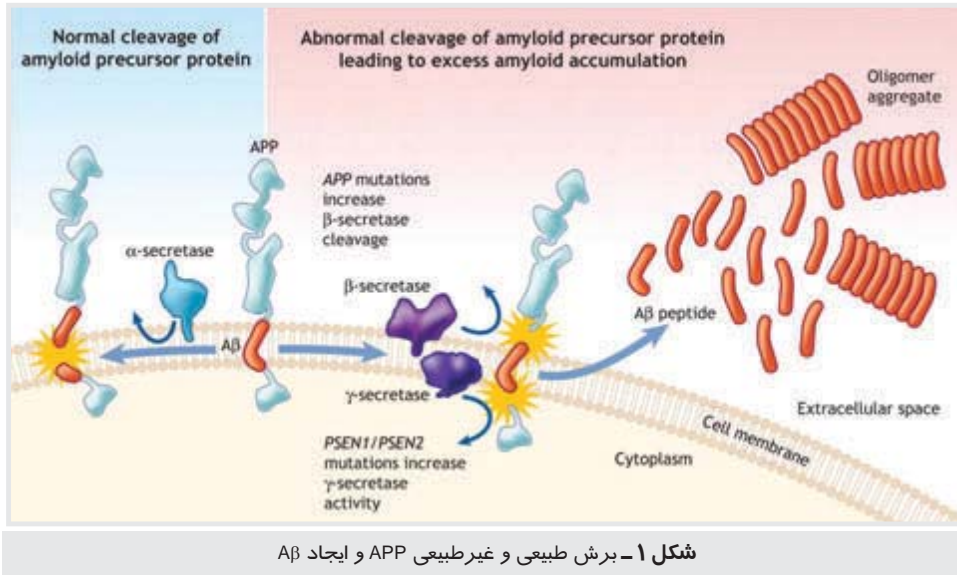
$A\beta$ بخشی از پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) می‌باشد که از طریق پروتولیز پی در پی توسط بتا سکریتاز ($BACE1$) در دامنه خارج سلولی و گاما سکریتاز در منطقه بین غشایی ایجاد می‌گردد.

فرآیند پروتئولیتیک پی در پی روی APP کامل انجام می‌گیرد. ابتدا توسط آلفا سکریتاز [مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک (Non-amyloidogenic)] و یا بتا سکریتاز

تصادفی، چند مرکزی و دو سو کور، کنترل شده با دارونما روی سرتالین یا میرتازاپین برای افسردگی در دمانس (HTA-SADD)، در مقایسه با دارونما، بی‌فایده بودن و افزایش خطر عوارض جانبی را نشان داد. این کارآزمایی بیانگر آن بود که باید در استفاده کنونی از این داروهای ضد افسردگی، با مراقبت معمول، به عنوان خط اول درمان افسردگی در بیماری آلزایمر، تجدید نظر صورت پذیرد.

علائم سایکوز و تهییج / تجاوز معمولاً با داروهای ضد سایکوز در بیماران مبتلا به آلزایمر درمان می‌شوند. داروهای آنتیپیک (ولانزاپین، ریسپریدون، کواتیپین، زیرازیدون و آریپیپرازول) به علت اثرات پارکینسونی خفیف‌تر خود ترجیح داده می‌شوند (۴). استفاده از داروهای آنتی‌سایکوتیک، به خاطر عوارض عروق مغزی و مرگ و میر بالاتر در بیماران مبتلا به زوال عقل که از این داروها استفاده می‌کنند، بحث برانگیز است. علاوه بر این، استفاده از این داروها ممکن است با خطر بالاتر شکستگی لگن و ذات الریه، و همچنین تشدید اختلال شناختی همراه باشد. اگر داروهای آنتی‌سایکوتیک تنها طی یک دوره کوتاه مصرف شوند، ممکن است افزایش میزان مرگ و میر کاهش یابد. قطع این داروها ممکن است با یک افزایش در BPSD همراه باشد (۱۷).

بنزودیازپین‌ها به منظور کاهش بی‌قراری و اضطراب استفاده می‌شوند. با این حال، آن‌ها می‌توانند باعث تحریک بیشتر در افراد مسن شوند. بین استفاده از بنزودیازپین بیشتر با کاهش سریع شناختی و عملکردی سریع‌تر در افراد مبتلا به آلزایمر و در واقع، در افراد مسن‌تر به طور کلی



شکل ۱- برش طبیعی و غیرطبیعی APP و ایجاد Aβ

با توجه به فرضیه آمیلوئید، تولید Aβ در مغز آبخاری از وقایعی را آغاز می‌کند که منجر به سندروم بالینی آلزایمر می‌شود (۲۲). Aβ یک پروتئین متشکل از دو شکل اصلی، Aβ40 و Aβ42 است. Aβ42 شکلی است که بیشترین میزان حلالیت را دارا می‌باشد و تمایل به تجمع در رشته‌هایی دارد که ترکیب اصلی پلاک‌های آمیلوئیدی را تشکیل می‌دهد و شکل غالب موجود در پارانشیم مغز بیماران مبتلا به آلزایمر است. Aβ40 بیشتر در عروق مغزی یافت می‌شود و به عنوان بخشی از آنژیوپاتی آمیلوئید مغزی محسوب می‌گردد. Aβ تمایل دارد تا به صورت خوشه اولیگومر درآید. اولیگومر می‌تواند رشته‌های Aβ و پیش رشته‌ها را شکل دهند که در نهایت منجر به تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی می‌شوند که اعتقاد دارند غیرسمی هستند. تشکیل اولیگومر آمیلوئید است

[مسیر آمیلوئیدوژنیک (amyloidogenic)] در دامنه لومن، منجر به حذف تقریباً تمام اکتودومین (ectodomain) و تولید بخش‌های C-ترمینال (CTFs) آلفا یا بتا می‌شود. بتا سکرناز عصبی اصلی، به نام BACE1 (آنزیم شکننده جایگاه بتا در APP)، یک پروتئاز اسپارتیل (aspartyl) بین‌غشایی است که APP را در محدوده ectodomain برش می‌دهد، تولید N-ترمینال Aβ می‌کند. رویداد پروتئولیتیک دوم در پردازش APP شامل برش درون‌غشایی بخش‌های C-ترمینال (CTFs) از آلفا یا بتا توسط گاما سکرناز می‌باشد. جایگاه‌های اصلی برش گاما سکرناز با موقعیت‌های ۴۰ و ۴۲ Aβ مطابقت دارد. فرآیند آمیلوئیدوژنیک مسیر مطلوب متابولیسم APP در نورون‌ها به دلیل فراوانی بیشتری BACE1 است، در حالی که مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک در سایر سلول‌ها غالب می‌باشد (شکل ۱) (۲۱).

داخل سلول هستند. میکروتوبول‌ها آکسون‌های در حال رشد لازم جهت توسعه و رشد سلول‌های عصبی را نیز پایدار می‌سازند. در آلزایمر، پروتئین تاو به صورت غیرطبیعی بیش از حد فسفریله می‌گردد و رشته‌های نامحلول را شکل می‌دهند که باعث رسوب در داخل سلول می‌شوند.

بنابراین، $A\beta$ و تاو، هر دو، اهداف اولیه برای درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری در آلزایمر هستند. از این دیدگاه، با کاهش تولید $A\beta$ و تاو، جلوگیری از تجمع و یا تاخوردگی اشتباه این پروتئین‌ها، خنثی کردن و یا برداشت اشکال سمی تجمع یافته یا دارای تاخوردگی اشتباه آن‌ها و یا با ترکیبی از این روش می‌توان مانع از آلزایمر شد یا آن را به‌طور مؤثر درمان کرد.

برخی از مکانیسم‌های بیماری را دیگر که تاکنون بیان شده، همپوشانی احتمالی پلاک‌های $A\beta$ و تشکیل NFT شامل التهاب، آسیب اکسیداتیو، و متابولیسم کلسترول می‌باشد.

■ درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری: تنظیم

رسوب آمیلوئید

□ داروهایی که با رسوب بتا آمیلوئید تداخل می‌کنند:

۱ - عوامل ضدتجمع آمیلوئید

این فرضیه که تجمع $A\beta$ منجر به اولیگومرهای سمی می‌شود، پژوهش‌ها را به سمت مطالعه ترکیب‌هایی سوق داده که می‌توانند از این تجمع جلوگیری به عمل آورند (جدول ۱).

تنها مهارکننده تجمع $A\beta$ که به فاز سوم رسیده، گلیکوزآمینوگلیکان اسید

که سمیت عصبی به آن نسبت داده می‌شود و آبشار آمیلوئید را آغاز می‌کند. عناصر این آبشار شامل التهاب موضعی، اکسیداسیون، excitotoxicity (گلوتامات بیش از حد) و فسفریلاسیون بیش از حد تاو هستند. به‌عنوان نتیجه این روند، پروتئین تاو به درون لایه‌های داخل نورونی تا می‌خورند که باعث مرگ سلولی می‌شود. تخریب عصبی پیش‌رونده منجر به کمبود و عدم تعادل بین انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلف (استیل کولین، دوپامین، سروتونین) و نقص شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود (۲۰).

بر اساس یافته‌های پاتوژنز آلزایمر، هدف درمان‌های جدید در حال توسعه، تداخل با مراحل بیماری‌زایی است که قبلاً در تلاش برای جلوگیری از دوره بیماری در مراحل اولیه آن ذکر شده است. به همین دلیل به آن‌ها داروهای «اصلاح‌کننده بیماری» می‌گویند. در این مقاله، استراتژی‌های ممکن برای توسعه درمان‌های جدید اصلاح‌کننده بیماری اصلاح بحث خواهد شد.

■ رویکردهای اصلاح‌کننده بیماری در آلزایمر

تولید $A\beta$ که گام مهمی در پاتوژنز آلزایمر است، نتیجه برش APP می‌باشد و در آلزایمر به میزان زیادی بروز پیدا می‌کند. $A\beta$ رشته‌های بسیار نامحلول و مقاوم در برابر پروتئولیز را شکل می‌دهد که به‌عنوان پلاک‌های پیری (SPs) شناخته می‌شوند. NFTs از پروتئین تاو تشکیل می‌گردند. در افراد سالم، تاو بخشی از میکروتوبول‌ها می‌باشد که ساختارهای پشتیبانی داخلی برای انتقال مواد مغذی، ویزیکول‌ها، میتوکندری و کروموزوم‌ها در

جدول ۱ - درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری

ایمنی درمانی	داروهای انتخابی کاهنده Aβ42	داروهایی که با تجمع Aβ تداخل می‌کنند.
<p>ایمن‌سازی فعال (واکسیناسیون): AN-1792 - فاز دوم کارآزمایی (-) CAD-106, V950, ACC-001: فاز دوم کارآزمایی‌ها MABT5102A, PF-04360365. R1450: مرحله اول کارآزمایی‌ها (+) GSK933776A: مرحله اول کارآزمایی‌ها آنتی‌بادی‌های واکسن اپی‌توپ DNA علیه واکسیناسیون جایگاه مخاطی برش بتا سکر تاز: کارآزمایی‌ها در مدل‌های حیوانی (+)</p> <p>ایمن‌سازی غیرفعال (آنتی‌بادی‌های منوکلونال) Bapineuzumab فاز دوم کارآزمایی (+) Solanezumab فاز دوم کارآزمایی IVIg فاز سوم کارآزمایی</p>	<p>مهار بتا سکر تاز: مهارکننده‌های غیرپپتیدی - کارآزمایی‌ها در مدل‌های حیوانی (+) CTS-21166 مرحله اول کارآزمایی‌ها (+)</p> <p>مهار گاما سکر تاز: Semagacestat فاز سوم کارآزمایی‌ها (-) Tarenflurbil فاز سوم کارآزمایی‌ها (-) Avagacestat فاز دوم کارآزمایی (-)</p> <p>فعال‌سازی آلفا سکر تاز: Etazolate فاز IIa کارآزمایی (+)</p>	<p>عوامل ضدتجمع آمیلوئید: Tramiprosate فاز سوم کارآزمایی (-) Colostrinin فاز دوم کارآزمایی (±) سیکلو-اینوزیتول: فاز دوم کارآزمایی (±)</p> <p>داروهایی که با فلزات تداخل می‌کنند. PBT2 فاز سوم کارآزمایی (+)</p>

+ نتایج تشویق‌کننده، - نتایج ناامیدکننده، ± نتایج مشکوک
IVIg: ایمونوگلوبولین داخل وریدی

برند نوتروسوتیکال (nutraceutical) وارد بازار گردیده است.

با این حال، داده‌ها نشان می‌دهند که ترامپروسیت (tramiprosate) تجمع غیرطبیعی پروتئین تاو در سلول‌های عصبی را تحریک می‌کند. این نتایج بر اهمیت آزمایش داروهای بالقوه برای درمان

۳ آمینو - ۱ - پروپانتوسولفونیک اسید سنتتیک (3APS, Tramiprosate) است که برای تداخل اتصال گلیکوزآمینوگلیکان‌ها با Aβ طراحی شده و نتایج ناامیدکننده از فاز سوم در آمریکای شمالی در سال ۲۰۰۷ منجر به قطع تداوم فاز III کارآزمایی اروپا شد. با این وجود، در حال حاضر 3APS با یک

آلزایمر در هر دو نوع علت بیماری (آمیلوئید و تاو) تاکید می‌کنند.

یکی دیگر از مولکول در حال بررسی کولوسترینین (colostrinin)، یک کمپلکس پلی پپتیدی غنی از پرولین به‌دست آمده از آغوز گوسفند است. کولوسترینین مانع از تجمع $A\beta$ و سمیت عصبی در سنجش سلولی و باعث بهبود عملکرد شناختی در مدل‌های حیوانی می‌شود. اگر چه یک کارآزمایی فاز دوم با مقیاس‌های ارزیابی شرایط ذهنی (Mini Mental State Evaluation scores) بیانگر بهبود نسبی برای بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف طی یک دوره درمان ۱۵ ماه بود، این اثر مفید در طول ۱۵ ماه بعدی ادامه درمان باقی نماند.

ترکیب دیگری به نام سیکلو - اینوزیتول قادر به تثبیت تجمع‌های اولیگومری $A\beta$ و مهار مسمومیت آن در هیپوکامپ موش است.

یک مطالعه اثربخشی و ایمنی شکل خوراکی سیکلو - اینوزیتول (ELND005) که به صورت تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، شامل مقادیر مصرف گوناگون روی افراد مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط طی ۱۸ ماه انجام گرفت، نشان داد که شواهد کافی برای تأیید یا رد منافع سیکلو - اینوزیتول وجود ندارند.

نتایج اثر بخشی بالینی اولیه معنی‌دار نبودند. نتایج ایمنی و شاخص مایع مغزی - نخاعی (CSF) بیانگر انتخاب مقدار مصرف بهینه برای مطالعات آینده، که در مراحل اولیه آلزایمر را هدف می‌گیرد، خواهد بود.

۲ - داروهایی که با روی و مس تداخل می‌کنند.
روی (Zn) و مس (Cu) هر دو در تجمع $A\beta$ دخالت دارند. چند شلات‌کننده روی / مس باعث

مهار تجمع $A\beta$ به صورت *in vitro* و در مطالعه‌های حیوانی شده‌اند. PBT2 نسل دوم از مشتق ۸ - هیدروکسی کینولین می‌باشد که اولیگومریزاسیون سمی $A\beta$ میانجی‌گری شده با Cu^{2+} و Zn^{2+} را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یک مطالعه فاز IIa بیان می‌دارد که مشخصات ایمنی برای توسعه در جریان PBT2 مطلوب است. اثر روی شاخص‌های زیستی ذکر شده در CSF و نه در پلاسما، نشان‌دهنده اثر مرکزی دارو در متابولیسم $A\beta$ می‌باشد. اثربخشی شناختی به دو معیار عملکرد اجرایی محدود شده است. نتایج شناختی، شاخص خون و شیمی CSF از کارآزمایی مورد تجزیه و تحلیل بعدی بیشتری قرار گرفتند. پاسخ به درمان پس از ۱۲ هفته، در مقایسه با دارونما، نشان داد که نسبت بهبود در گروهی که ۲۵۰ میلی‌گرم از این دارو را مصرف می‌کردند، به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. این یافته‌ها انجام آزمایش‌های بزرگتر روی PBT2 در آلزایمر را ترغیب می‌کنند.

۳ - داروهای انتخابی کاهنده $A\beta$

همان گونه که قبلاً ذکر شد، $A\beta$ از طریق فرآیند پروتئولیتیک پپتید بین غشایی APP تولید می‌شود. APP می‌تواند توسط دو پروتئاز رقیب، آلفا و بتا سکریتاز، شکسته شود. فقط برشی که توسط بتا سکریتاز و پس از آن گاما سکریتاز انجام می‌گیرد و در بیماری آلزایمر مسیر غالب است، به تولید $A\beta$ و $A\beta$ منجر می‌شود. با مهار بتا و گاما سکریتاز و یا با افزایش شکست توسط آلفا سکریتاز، ممکن است تولید $A\beta$ کاهش یابد (۲۰).

۴ - مهار آنزیم شکنده جایگاه β در $A\beta$
آنزیم بتا سکریتاز BACE1 یک هدف درمانی

کارآزمایی‌ها، نشان داده‌اند که مهارکننده بتا سکریتاز باعث کاهش $A\beta$ در پلاسمای انسانی می‌شود. گام بعدی توسعه عوامل مهارکننده با خواص بهتر دارویی و انجام آزمایش‌های اثربخشی خوب طراحی شده جهت تعیین این موضوع است که آیا داروهای مذکور می‌توانند کاهش شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر را بهبود بخشند یا خیر (۳۹)؟

۵ - مهار گاما سکریتاز

گاما سکریتاز یک کمپلکس نوکلئوپروتئینی با حداقل چهار پروتئین مختلف که به‌نظر می‌رسد از آن‌ها پرزنیلین (preseniline) PS-1 و PS-2 مسؤوّل عمل آنزیمی روی APP است. متأسفانه، گاما سکریتاز علاوه بر APP، سوبستراهای دیگری هم دارند و باعث شکست چند پروتئین‌های بین‌غشایی متعددی می‌شود. مهارکننده گاما سکریتاز که بیشترین مطالعه روی آن صورت پذیرفته، سماگاستات (semagacestat) یا LY-450139 می‌باشد که تولید $A\beta$ در CSF افراد سالم را به صورت وابسته به مقدار مصرف کاهش می‌دهد. متأسفانه، در دو کارآزمایی بالینی فاز سوم گسترده روی بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط به دلیل مشاهده اثرات مضر بر شناخت و عملکرد بیماران دریافت‌کننده سماگاستات، در مقایسه با گروه دارونما، قبل از موعد قطع شد. دو مطالعه گسترده فاز III که روی بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف با تارنفلوربریل (tarenflurbil) که یک میانجی گاما سکریتاز قلمداد شده، انجام گرفت و نتایج نیز به‌طور کامل منفی بودند. شکست تارنفلوربریل به قدرت کم و نفوذ اندک به مغز نسبت داده می‌شود (۳۰).

امیدوارکننده است، اگر چه توسعه درمان مهارکننده BACE1 به دو دلیل مشکل است. اول آن‌که دریافته‌اند که BACE1 نقش فیزیولوژیک مهمی دارد. بنابراین، مهار این آنزیم می‌تواند عواقب سمی و ناگواری به بار آورد. دوم آن‌که جایگاه فعال BACE1 نسبتاً بزرگ است و بسیاری از ترکیب‌های بزرگ که برای مهار فعالیت BACE1 نیاز هستند، احتمالاً از سد خونی مغزی عبور نمی‌کنند. بسیاری از این ترکیب‌ها هنوز در مرحله پیش‌بالینی هستند. مهارکننده‌هایی که بر اساس استراتژی تقلید از پپتید (peptidomimetic) قرار دارند، دچار مشکلات شناخته‌شده مرتبط با پلی‌پپتید، مانند عبور از سد خونی - مغزی، فراهمی زیستی خوراکی ضعیف و حساسیت به حمل و نقل P گلیکوپروتئین هستند. تلاش برای غلبه بر این مشکلات منجر به طراحی مهارکننده‌های جدید مقلد غیرپپتیدی (Nonpeptidomimetic) بتا سکریتاز شده که میزان انتخابی بودن آن‌ها برای BACE2 و دیگر پروتئازها انسانی (cathD، (پپسین و رنین) بسیار بالا می‌باشد. ویژگی ضعیف و یا غیرپپتیدی این ترکیب‌ها به نفع نفوذ CNS و فراهمی زیستی خوراکی می‌باشند. در حال حاضر، یک رویکرد محاسباتی مبتنی بر لیگاند برای تعیین ویژگی‌های شیمیایی مولکولی مورد نیاز برای مهار آنزیم BACE1 مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۸). تنها چند مهارکننده بتا سکریتاز وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند. فاز اول کارآزمایی‌های بالینی روی CTS-21166 در مردان جوان سالم برای ارزیابی ایمنی و پاسخ‌های اولیه $A\beta$ انجام شده است. در این

یکی از مهار کننده های گاما سکر تاز قوی که تاکنون نسبتاً موفق بوده، avagacestat)BMS-708163 ساخت شرکت بریستول - مایرز - اسکویپ) می باشد که در یک کارآزمایی بالینی فاز I مورد آزمایش قرار گرفت. BMS-708163 پس از ۱۸ روز، باعث کاهش ۳۰ درصدی در میزان $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$ مایع مغزی نخاعی با مقدار مصرف روزانه ۱۰۰ میلی گرم و همچنین کاهش ۶۰ درصدی با مقدار مصرف روزانه ۱۵۰ میلی گرم گردید، فاز های بعدی این دارو در حال انجام است (۳۱).

۶ - تقویت آلفا سکر تاز

اتازولیت (Etazolate) مسیر آلفا سکر تاز نوروتروفیک را تحریک می کند (غیر آمیلوئیدوژنیک) و مانع از مرگ نورونی ناشی از $A\beta$ می شود، بهبود علامتی به وجود می آورد و پیشرفت بیماری را اصلاح می کند. یک مطالعه فاز IIIA که به صورت پایلوت، تصادفی، دوسوکور، کنترل شده با دارونما، گروه موازی و چندمرکزی روی ۱۵۹ بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط انجام گرفت، ایمنی این دارو را نشان داد و بیانگر آن بود که به طور کلی و به خوبی تحمل می شود. این نتایج امیدبخش اولیه منجر به حمایت از توسعه بیشتر دارو برای ارزیابی اثر بخشی بالینی آن و تایید تحمل پذیرش در گروه بزرگتری از بیماران مبتلا به آلزایمر و برای مدت زمان طولانی تری می شود (۳۲).

۷ - ایمنی درمانی

ایمنی درمانی یکی از استراتژی هایی است که توسط بسیاری از شرکت های داروسازی مورد مطالعه قرار می گیرد. مکانیسم کلیرانس آمیلوئید

توسط ایمنی درمانی به طور کامل مشخص نشده است. حداقل شش مکانیسم که متقابلاً منحصر به فرد نیستند، برای ایجاد پاسخ هومورال در نظر گرفته شده:

نخست با جداسازی پلاک های مستقیم با آنتی بادی های ترکیب انتخابی؛

دوم، با فعال سازی سلول های میکروگلیال ناشی از آنتی بادی و فاگوسیتوز رسوب های پروتئینی پاتولوژیک؛

سوم، فعال سازی فاگوسیتوز میانجی شده غیر کمپلمانی سلول های میکروگلیال؛

چهارم، با خنثی سازی الیگومر های قابل حل سمی؛

پنجم، با تغییر در تعادل به سمت جریان پروتئین های خاص از مغز، ایجاد یک منفذ محیطی با کلیرانس پاسخ های ایمنی با واسطه سلولی $A\beta$ در گردش خون؛

و در نهایت، هیدرولیز میانجی شده ایمونوگلوبولین M (IgM). تمامی این مکانیسم ها ممکن است بسته به سناریو ایمنی درمانی خاصی نقش بازی کنند (۳۳).

هر دو ایمن سازی فعال (واکسیناسیون) و غیر فعال (آنتی بادی های منوکلونال) مطالعه شده اند. پس از حصول نتایج بالینی در مطالعه های حیوانی، یکی از اولین کارآزمایی های واکسیناسیون با استفاده از $A\beta_{1-42}$ انسانی (AN-1792) در رابطه با یک ادجوانت T-helper آغاز شد (QS-21). متأسفانه، در سال ۲۰۰۲، فاز دوم کارآزمایی واکسیناسیون به دلیل وقوع منگوسفالیت (۶ درصد) قطع شد (۳۴). علاوه بر این، تنها ۱۹/۷ درصد بیماران

CAD-106 توسط نوارتیس / Cytos و کارآزمایی V950 آغاز شده توسط شرکت مرک (۳۶). آنتی‌بادی‌های دیگر تحت آزمایش عبارتند از: ACC-001 شرکت Wyeth (دو مطالعه فاز دوم در حال انجام در ایالات متحده آمریکا و ژاپن)، MABT5102A (Genentech، فاز اول تکمیل شده)، PF-04360365 (فایزر، فاز اول تکمیل شده)، R1450 (هافمن لاروش، فاز اول تکمیل شده) GSK933776A (GSK، فاز اول تکمیل شده) (۳۷). داده‌های حاصل از مطالعه‌های پیش بالینی در مورد موش نشان می‌دهند که استراتژی‌های ایمنی درمانی مانند واکسن اپی‌توپ DNA، آنتی‌بادی علیه محل برش β سکرناز از APP و واکسیناسیون مخاطی می‌توانند به عنوان روش ایمن و مؤثر برای درمان AD استفاده شوند (۳۸، ۳۹، ۴۰). واکسن علیه اپی‌توپ DNA به دلیل سهولت انتخابی طراحی آن‌ها برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی خاص، علاقه قابل توجهی در محققان به وجود آورده‌اند. واکسیناسیون مخاطی یک راه جایگزین برای رسیدن به پاسخ هومورال است. مکانیسم آن براساس حضور لنفوسیت در مخاط حفره بینی و دستگاه گوارش است. این واکسن ابتدا آنتی‌بادی‌های ترشحی IGA تولید می‌کند اما زمانی که آنتی‌ژن با ادجوانتی مانند زیر واحد B سم ویا (cholera toxin subunit B) و انتروتوکسین اشیریشیا کلی حساس به حرارت تجویز گردد، تیتراهای قابل توجهی سرمی IgM را می‌توان به دست آورد که دارای پاسخ هومورال محدودتر بدون ایمنی با واسطه سلولی و یا به میزان کم می‌باشد. آخرین ایمونوتراپی مخاطی

درمان شده با AN-1792 به پاسخ آنتی‌بادی از پیش تعیین رسیدند.

ارزیابی دوسوکور به مدت ۱۲ ماه حفظ شده بود که بیانگر عدم وجود تفاوت معنی‌دار در شناخت بین پاسخ‌دهندگان آنتی‌بادی و گروه دارونما می‌باشد. در گروه اندکی از بیماران، سطح تاو CSF در پاسخ‌دهندگان آنتی‌بادی کاهش یافت اما سطح $A\beta$ بدون تغییر بودند (۳۴). پیگیری بلند مدت بیماران درمان شده و تجزیه و تحلیل بیشتر داده‌های اصلاح شده اتوپسی و تعدیل تأثیر منفی اولین نتایج، مشوق تلاش‌های بالینی بیشتری بود. مشاهدات بعدی بیماران واکسینه با AN-1792 یا مدل‌های تراریخته و بافت مغزی گرفته شده از موش و انسان با استفاده از روش ایمونوراکتیو آمیلوئید بافت جدید نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های علیه اپی‌توپ‌های مربوط به $A\beta$ قادر به کم کردن سرعت پیشرفت نوروپاتی در AD هستند. در یک بررسی ۴ ساله، Hock و Nitsch، ۳۰ بیمار دریافت‌کننده ایمن‌سازی اولیه و تقویت‌کننده آن در سال اول پس از واکسیناسیون را بررسی کردند، نتایج این بررسی بیانگر حمایت بیشتر برای ادامه تحقیقات در ارتباط با درمان آنتی‌بادی در AD بودند (۳۵).

وقوع آنسفالیت منجر به توسعه واکسن جدیدی شد، زیرا تصور می‌گردید که فقدان قطعات اسید آمینه مسؤوّل آنسفالیت میانجی شده پاسخ سلول T باشد، اما باقی‌مانده اسید آمینه حفظ شده (۱۰-۴) برای اتصال آنتی‌بادی به $A\beta$ مورد نیاز است. در حال حاضر، بسیاری از این واکسن‌ها در فاز آزمایش I و II کارآزمایی‌ها قرار دارند: کارآزمایی

بدون ایجاد التهاب در مغز، به طور قابل توجهی طی ۸ هفته بعد کاهش می‌یابد. موش Tg2576 بهبود قابل توجهی در عملکردهای شناختی ۳ ماه بعد از واکسیناسیون نشان می‌دهد (۴۱).

توسعه یافته برای AD توسط بینی از یک حامل ویروس Sendai نو ترکیب حمل کننده $A\beta$ 1-43 و cDNA انترولوکین ۱۰ موشی استفاده می‌کند که پاسخ‌های خوب آنتی‌بادی به $A\beta$ را به وجود می‌آورد. هنگامی که این واکسن یک بار از راه بینی به APP موش‌های ترانس (Tg2576) برسد، بار پلاک $A\beta$

منابع

1. Ferri C. Prince M. Brayne C. Brodaty H. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst* 2006; Rev (1): CD005593.
3. McShane R. Areosa Sastre A. Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst* 2006; Rev (2): CD 003154.
4. Ballard C. Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs* 2010; 24: 729–739.
5. Cummings J. Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6: 64–78.
6. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14 (Suppl. 1): 93–126.
7. Cummings J. Jones R. Wilkinson D. Lopez O. Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 21: 843–851.
8. Alfirevic A. Mills T. Carr D. Barratt B. Tacrine - induced liver damage: an analysis of 19 candidate genes. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1091–1100.
9. Alva G. Cummings J. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 27–36.
10. Blesa R. Ballard C. Orgogozo R. Lane J. Thomas S. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 23–28.

در نگارش این مقاله از ۴۱ منبع استفاده شده است. خوانندگان در صورت تمایل به دریافت فهرست منابع، می‌توانند با دفتر نشریه تماس بگیرند.