



دانستنی‌هایی درباره درمان‌های رایج و آتی بیماری آلزایمر

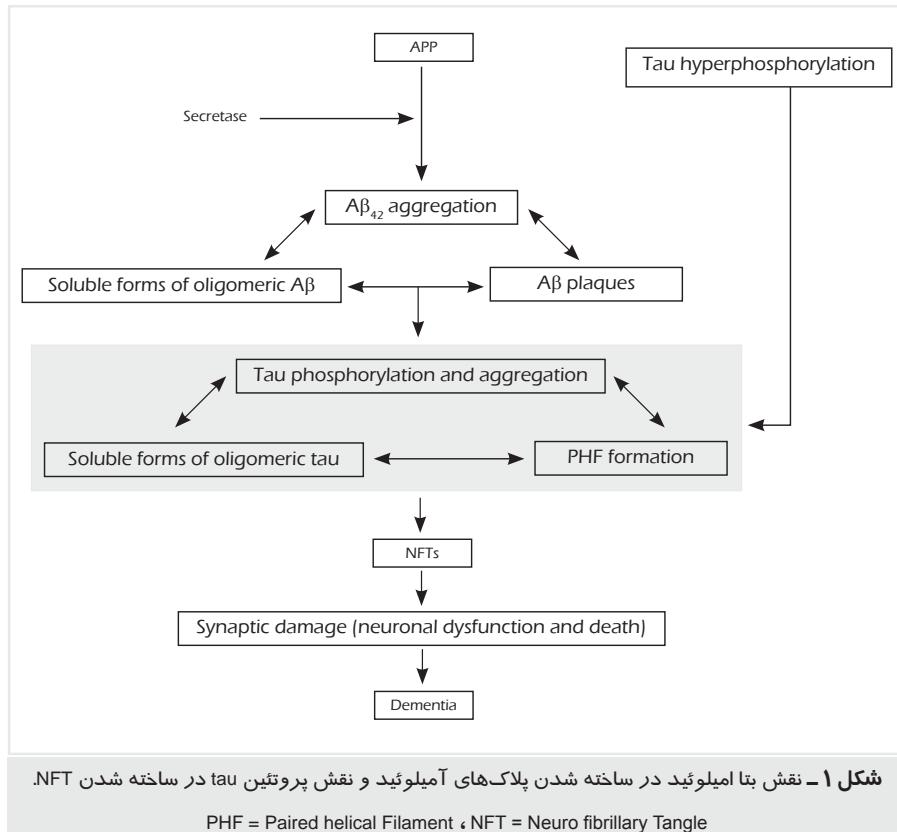
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودجنراطیو تحت تأثیر آنزیم‌های Secretase تبدیل به بتا-آمیلوئید می‌شود. موتاسیون در زن مولد APP باعث افزایش تولید A_β-42 (شکل ۱) می‌شود. منورهای آمیلوئید بتا به هم متصل شده و ایجاد اولیگومر و نهایتاً پلاک آمیلوئید (Amyloid Plaque) می‌شود. ساخته شدن پلاک آمیلوئید همراه با واکنش‌های مختلف مثل التهاب موضعی، اکسیداسیون، افزایش گلوتامات tau (Excotoxicity) و هیپرفسفیریلاسیون پروتئین (protein tau) شده و باعث می‌شود که به صورت چندلایه و در هم پیچیده درآمده و باعث مرگ سلول‌های عصبی شده یا از طریق تولید NFT باعث مرگ سلول‌ها شود. نتیجه مرگ سلول‌های عصبی ایجاد عدم تعادل بین ناقل‌های مختلف مثل

۱- بیماری آلزایمر یک بیماری نورودجنراطیو پیش‌رونده مغزی است که در آن ساختار و عملکرد طبیعی مغز دچار اختلال می‌شود. بیماری آلزایمر امروزه یکی از مشکلات جامعه پزشکی و اجتماعی در کشورهای مختلف است. با افزایش جمعیت سالمند در کشورهای مختلف، بیماری‌های مربوط به این جمعیت نیز در حال افزایش می‌باشد به‌طوری که در امریکا تعداد بیماران بالای ۶۵ سال مبتلا به آلزایمر ۵ میلیون، آسم ۳ میلیون، دیابت ۱۰ میلیون، آرتریت ۲۰ میلیون و هیپرتانسیون ۲۵ میلیون نفر می‌باشد.

۲- علت بیماری آلزایمر: به موجب فرضیه آمیلوئید رسوپ پلاک‌های آمیلوئید در خارج سلول‌ها علت اصلی در پاتوژن بیماری آلزایمر است. منشاء تولید بتا-آمیلوئید، پروتئین پیش‌ساز آن یا



استراز و آنتاگونیست‌های غیررقابتی گیرنده‌های NMDA می‌باشند. داروهای ضدافسردگی و ضدسایکوز نیز برای اصلاح علایم رفتاری بیماران مبتلا به آלצהیر مصرف می‌شوند.

۴ - Dementia یا زوال عقل یکی از مشکلات مهم در دوران سالخوردگی است. ۱ درصد افراد ۶۰ ساله و تا ۳۵ درصد افراد ۹۰ ساله دچار زوال عقل می‌شوند. بیماری آלצהیر در اکثر موارد باعث زوال عقل می‌شود که از لحاظ بالینی همراه با کم شدن حافظه، آسیب قوه قضایت و تصمیم‌گیری، کاهش

استیل کولین، دوپامین و سروتونین و نهایتاً کاهش هوشمندی و آگاهی بیمار (بیماری آלצהیر) می‌باشد.

۳ - درمان‌های رایج برای بیماری آלצהیر، فقط کمک به کنترل علایم بیماری می‌کنند ولی پیشرفت بیماری را آهسته نکرده و باعث درمان علته بیماری نمی‌شوند. به عبارت دیگر ایجاد درمان علامتی (symptomatic) می‌کنند. این داروها کمک به اصلاح عدم تعادل ایجاد شده بین ناقل‌های مغزی کرده و علایم بیماری را تخفیف می‌دهند. این داروها شامل مهارکننده‌های کولین

۸ - ریواستیگمین تارتراوات به صورت کپسول‌های ۴/۵، ۳ و ۶ میلی‌گرمی و محلول خوراکی حاوی ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به صورت dosing syringe و پچ‌های ترنس در مال ۴/۶ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت و ۹/۵ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت عرضه می‌شود.

۹ - گالاتامین هیدروبروماید به صورت قرص‌های immediate-release ۴، ۸ و ۱۲ میلی‌گرمی و محلول خوراکی حاوی ۴ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به صورت dosing syringe و کپسول‌های ER ۸ و ۱۶ میلی‌گرمی عرضه می‌شود.

۱۰ - آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA: ممانتنین داروی دیگر ضد‌آلزایمر است که آنتاگونیست غیرقابلی گیرنده‌های گلوتامات (NMDA) بوده و باعث محافظت نورون‌ها در مقابل اثر تحریکی و تخریبی اعصاب گلوتاماترژیک (excitotoxicity) می‌شود و در طول مدت شش ماه باعث اصلاح عالیم آلزایمر باشد متوسط تا شدید می‌شود. این دارو باعث کاهش عالیم رفتاری و سایکولوژیک در بیماران مبتلا به زوال عقل می‌شود. بیشترین عرضه جانبی ممانتنین سرگیجه، سردد و حالت گیجی (کانفیوژن) می‌باشد.

۱۱ - توام درمانی در بیماری آلزایمر: در بیماران مبتلا به آلزایمر درمان توام با دونپزیل و ممانتنین اثرهای سودمند قابل توجهی نشان داده است و اضافه کردن آنتی‌اکسیدان‌ها به این داروها هم سودمند می‌باشد.

۱۲ - عالیم رفتاری و سایکولوژیک dementia در بیماری آلزایمر مثل اضطراب، افسردگی، سایکوز و هیپرآکتیویته و حالت تهاجمی، تا حدودی تحت

حرکات ارادی، اختلال در تکلم و ضمناً افسردگی و توهمات می‌باشد.

۵ - مهارکننده‌های کولین استراز: به موجب فرضیه کولینرژیک برای بیماری آلزایمر، اعصاب کولینرژیک در قاعده مغز قدمای (basal forebrain) در آغاز بیماری دچار کم‌کاری و تخریب شده و باعث کم شدن حافظه (memory loss) و پیدایش عالیم نوروسایکوتیک می‌شود. یکی از استراتژی‌های درمان برای بیماری آلزایمر استفاده از داروهای مهارکننده انزیم کولین استراز است که با جلوگیری از تخریب استیل کولین در سیناپس‌های مغزی باعث افزایش مقدار استیل کولین و اصلاح انتقال کولینرژیک در سیناپس‌های مغزی می‌شوند.

۶ - سه داروی تأیید شده این گروه برای درمان بیماری آلزایمر شامل دونپزیل، ریواستیگمین و گالاتامین هستند که داروهای خط اول برای درمان بیماری آلزایمر می‌باشند. کارآیی این داروها با هم دیگر چندان تفاوتی ندارد. درمان با این داروها بهتر است در مراحل اولیه بیماری شروع شود که در این صورت درمان موفق‌تر خواهد بود. این داروها باعث اصلاح تمرز و تفکر، اصلاح حرکات ارادی و اصلاح تکلم در بیمار می‌شوند. عوارض گواراشی دونپزیل مثل تهوع و استفراغ، اسهال و کرامپ‌های شکمی کمتر از ریواستیگمین و گالاتامین است.

۷ - دونپزیل هیدروکلراید به صورت قرص‌های بازشونده در دهان (ODT) ۱۰ و ۲۳ میلی‌گرمی و نیز قرص‌های بلعیدنی ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی و محلول خوراکی حاوی یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر عرضه می‌شود.

۱۴ - بیماری آلزایمر و دیابت نوع ۲ هر دو در افراد سالخورده شایع هستند و نشان داده شده که بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، بیشتر در معرض ابتلا به آلزایمر می‌باشند و بنابراین، اگر یک ارتباط بیوشیمیابی بین دیابت نوع ۲ و بیماری آلزایمر وجود داشته باشد به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای ضددیابت ۲ در درمان بیماری آلزایمر نیز سودمند باشد.

۱۵ - با توجه به ارتباط بیماری آلزایمر و Aging به نظر می‌رسد که یکی از علل دخیل در بیماری نیز وجود شرایط اکسیداتیو استرس (وجود عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها) باشد بنابراین، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین E، ویتامین C، کوانزیم ۱۰ و فلاونوئیدها می‌تواند در پیش‌گیری از روند بیماری آلزایمر سودمند باشد.

منابع

1. Akter K. Diabetes mellitus and alzheimer's disease: Shared pathology and treatment. Br J Clin Pharmaol 2011; 71(3): 365 - 376.
2. Cummings J. Drug development in alzheimer's disease: The path to 2025. Alzheimer's Res Ther 2016; 8: 39.
3. Galimberti D. Disease - modifying treatment for alzheimer's disease. Ther. Adv Neurol Disord 2011; 4: 203 - 216.
4. Gauthier S. Effect of tramiprosate in patients with mild - to - moderate alzheimer's disease. J Nutr Health Aging 2009; 13: 550 - 557.
5. Konstantina G. Current and future treatments for alzheimer's disease. Ther Adv Neurol Disord 2013; 6(1): 19 - 33.
6. Korolev IO. Alzheimer's disease: A clinical and basic science review. MSRJ 2014; 4: 24 - 33.
7. Saint - Aubert L. Tau PET imaging: present and future directions. Mol Neurodegeneration 2017; 12: 19.

تأثیر داروهای مهارکننده کولین استراز و ممانتنین قرار می‌گیرند. وقتی این عالیم شدیدتر باشند مصرف داروهای گروه SSRI مثل فلوکستین، سرتالین، پاروکستین، سیتالپرام و فلوکسامین و بوپروپیون در درمان افسردگی که هم‌زمان در بیماران مبتلا به آلزایمر وجود دارد بسیار مؤثر هستند. عالیم سایکوتیک و حالت تهاجمی در بیماران مبتلا به آلزایمر توسعه داروهای ضد سایکوز مثل ریسپریدون و آریپپرازول و نیز داروهای ضداضطراب مثل بنزو دیازپین‌ها درمان می‌شوند. این داروها باید به صورت کوتاه‌مدت مصرف شوند.

۱۳ - درمان‌های آتی بیماری آلزایمر: داروهای تغییردهنده روند بیماری (DMD) هستند. با توجه به این واقعیت که نقش بتا آمیلوئید در پاتوژنز بیماری آلزایمر قطعی می‌باشد و بتا‌آمیلوئید از شکسته شدن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP) تولید می‌شود امروزه استراتژی درمانی دیگری برای بیماری آلزایمر در حال پی‌ریزی است که به نحوی تولید بتا آمیلوئید را کاهش داده و در نتیجه، قادر به توقف یا حداقل تغییر در کورس بیماری شوند. به عنوان مثال، سعی بر این است که با دخالت در فعالیت آنزیم‌های سکرتاز یا بتا جلوگیری از متصل شدن بتا-آمیلوئیدها به هم از تولید پلاک آمیلوئید یا Snile plaque جلوگیری شود. این داروها به نام DMD نامیده شده‌اند. نمونه این داروها Tramiprosate و Colostrinin و Scyllo-inositol و Semagacestat. این داروها هنوز در مراحل بررسی بالینی می‌باشند.