



# دانستنی‌هایی درباره درمان‌های رایج و آتی بیماری آلزایمر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

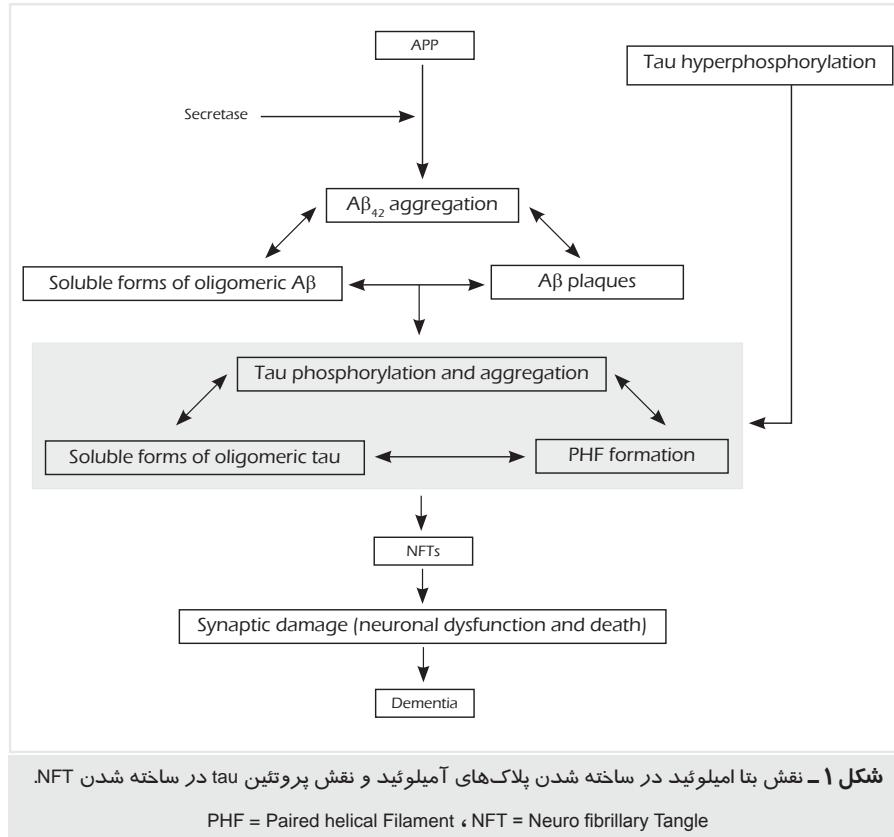
۱- بیماری آلزایمر یک بیماری نورودجنراتیو پیش‌رونده مغزی است که در آن ساختار و عملکرد طبیعی مغز دچار اختلال می‌شود. بیماری آلزایمر امروزه یکی از مشکلات جامعه پزشکی و اجتماعی در کشورهای مختلف است. با افزایش جمعیت سالمند در کشورهای مختلف، بیماری‌های مربوط به این جمعیت نیز در حال افزایش می‌باشد به طوری که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

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

APP (Amyloid Precursor Protein) است که تحت تأثیر آنزیم‌های Secretase تبدیل به بتا - آمیلوئید می‌شود. موتاسیون در ژن مولد APP باعث افزایش تولید  $A\beta$ -42 (شکل ۱) می‌شود. منومرهای 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 (Excitotoxicity) و هیپرفسفریلاسیون پروتئین tau شده و باعث می‌شود که tau protein 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 نورودجنراتیو 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 به طوری که در آمریکا تعداد بیماران بالای ۶۵ سال مبتلا به آلزایمر ۵ میلیون، آسم ۳ میلیون، دیابت ۱۰ میلیون، آرتروز ۲۰ میلیون و هیپرتانسیون ۲۵ میلیون نفر می‌باشد.

۲- علت بیماری آلزایمر: به موجب فرضیه آمیلوئید رسوب پلاک‌های آمیلوئید در خارج سلول‌ها علت اصلی در پاتوژنز 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 آلزایمر 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 آلزایمر در اکثر موارد باعث زوال عقل می‌شود که از لحاظ بالینی همراه با کم شدن حافظه، آسیب قوه قضاوت و تصمیم‌گیری، کاهش

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

**۳ - درمان‌های رایج برای بیماری آلزایمر،** فقط کمک به کنترل علایم بیماری می‌کنند ولی پیشرفت بیماری را آهسته نکرده و باعث درمان علتی 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 تارترات** به صورت کپسول‌های ۱/۵، ۳، ۴/۵ و ۶ میلی گرمی و محلول خوراکی حاوی ۲ میلی گرم در میلی لیتر به صورت dosing syringe و پیچ‌های ترنس درمال ۴/۶ میلی گرم در ۲۴ ساعت و ۹/۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت عرضه می‌شود.

**۹ - گالاتامین هیدروبروماید** به صورت قرص‌های ۴ immediate-release، ۸ و ۱۲ میلی گرمی و محلول خوراکی حاوی ۴ میلی گرم در میلی لیتر به صورت dosing syringe و کپسول‌های ۸ ER، ۱۶ و ۲۴ میلی گرمی عرضه می‌شود.

**۱۰ - آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA:** ممانتین داروی دیگر ضد آلزایمر است که آنتاگونیست غیررقابتی 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 علائم آلزایمر با شدت متوسط تا شدید می‌شود. این دارو باعث کاهش علائم رفتاری و سایکولوژیک در بیماران مبتلا به زوال عقل می‌شود. بیشترین عارضه جانبی ممانتین سرگیجه، سردرد و حالت گیجی (کانفیوژن) می‌باشند.

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

**۱۲ - علائم رفتاری و سایکولوژیک dementia** در بیماری آلزایمر مثل اضطراب، افسردگی، سایکوز و هیپراکتیویته 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 قدامی (basal forebrain) در آغاز بیماری دچار کم‌کاری و تخریب شده و باعث کم شدن حافظه (memory loss) و پیدایش علائم نورو سایکوتیک می‌شود. یکی از استراتژی‌های درمان برای بیماری آلزایمر استفاده از داروهای مهارکننده آنزیم 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. کارایی 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 تمرکز و تفکر، اصلاح حرکات ارادی و اصلاح تکلم در بیمار می‌شوند. عوارض گوارشی 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)، ۵، ۱۰ و ۲۳ میلی گرمی و نیز قرص‌های بلعیدنی ۵ و ۱۰ میلی گرمی و محلول خوراکی حاوی یک میلی گرم در میلی لیتر 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 بیوشیمیایی بین دیابت نوع ۲ و بیماری آلزایمر وجود داشته باشد به نظر می‌رسد که استفاده از داروهای ضد دیابت 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 اکسیداتیواسترس (وجود عدم تعدل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها) باشد بنابراین، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مثل ویتامین E، ویتامین C، کوآنزیم Q<sub>10</sub> و فلاوونوئیدها 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 ممانتین قرار می‌گیرند. وقتی این علائم شدیدتر باشند مصرف داروهای گروه SSRI مثل فلوکستین، سرتالین، پاروکستین، سیتالوپرام و فلووکسامین و بوپروپیون در درمان افسردگی که هم‌زمان در بیماران مبتلا به آلزایمر وجود دارد بسیار مؤثر هستند. علائم سایکوتیک و حالت تهاجمی در بیماران مبتلا به آلزایمر توسط داروهای ضد سایکوز مثل ریسپریدون و آری‌پیپرازول و نیز داروهای ضد اضطراب مثل بنزودیازپین‌ها درمان می‌شوند. این داروها باید به‌صورت 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 بتا آمیلوئید 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. به‌عنوان مثال، سعی بر این است که با دخالت در فعالیت آنزیم‌های سکرناز یا با 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 و Tramiprosate و Colostrinin و Semagacestat و Scyllo-inositol هستند. این داروها هنوز در مراحل بررسی بالینی می‌باشند.