

ممانتین

دکتر ناهید نبات دوست

ذهنی^۱ (MMSE) یا ارزیابی عملکردی با استفاده از آزمون‌هایی چون آزمون فعالیت‌های روزمره زندگی^۲ (AD) یا سایر روش‌ها مثل درجه بندی بالینی دمانس^۳ (CDR) و یا مقیاس یکپارچه زوال^۴ (GDS) [درجه بندی شود. به طور معمول افراد مبتلا به AD متوسط تا شدید با یک نمره $MMSE \leq 17$ ، از دست دادن ADL مفید یا یک نمره $CDR \geq 2$ و $GDS \geq 5$ مشخص می‌شوند (۲).

پیشروی بیماری از مرحله خفیف به متوسط و یا شدید نیز با فقدان قابل توجه استقلال و افزایش نیاز به مراقبت‌های پرستاری و همچنین تغییرات رفتاری مثل محرومیت اجتماعی، عدم شناخت اعضا خانواده و افزایش آژیتاسیون همراه است. بسته به مرحله بیماری درجات

بیماری آلزایمر (AD) بیماری نورودژنراتیو پیشرونده‌ای است که با زوال شناخت و حافظه، اختلال و ناتوانی پیشرونده در فعالیت‌های روزمره زندگی و طیفی از علائم عصبی-روانی و اختلالات رفتاری مشخص شده و شایع‌ترین علت دمانس در جهان محسوب می‌شود. تعداد مبتلایان به آلزایمر در سال ۲۰۰۰ در آمریکا ۴/۵ میلیون نفر برآورد شده است. یک درصد افراد بالای ۶۰ سال و ۳۰ درصد افراد بالای ۸۵ سال از این بیماری رنج می‌برند. (۱ و ۲ و ۳) نصف بیماران در مرحله متوسط تا شدید AD قرار دارند و بعد از تشخیص بیماری، شدت آن می‌تواند با روش‌های مختلفی [مثل ارزیابی شناخت نظیر آزمون معاینه مختصر وضعیت

مختلفی از تغییرات ساختاری و پاتولوژیکی در این بیماران مشاهده می‌شود. در غالب موارد MRI و CT مغزی نشانگر آتروفی آشکار در مراحل اولیه است که می‌تواند عمدتاً به مناطق هیپوکامپ محدود شود و در مراحل پیشروی بیماری افزایش آتروفی همراه با گسترش پلاک‌های پیری حاوی β - آمیلوئید ($A\beta$) و گره‌های نوروفیبریلاری حاوی پروتئین فسفریله tau غیرطبیعی در سراسر قشر مغزی مشاهده می‌شود. در تغییرات پاتولوژیک در AD متوسط تا شدید، کاهش قابل توجه عملکرد چندین سیستم مختلف نوروترانسمیتر دخالت دارد. برای مثال در سیستم‌های نوروترانسمیتر کولینرژیک در مراحل خفیف تر ممکن است مارکرهای عامل کولینرژیک نرمال بوده و در مراحل متوسط تا شدید کاهش قابل توجهی داشته باشند. نقصان یا عملکرد غیرطبیعی سیستم‌های نوروترانسمیتر دوپامینرژیک، سروتونرژیک و خصوصاً گلوتامینرژیک نیز در مراحل بعدی AD قابل توجه می‌باشد. با توجه به عوامل احتمالی پاتولوژی AD درمان‌های مختلفی نیز پیشنهاد و بررسی شده‌اند (۱ و ۲).

■ درمان‌ها

□ درمان آنتی‌آمیلوئید و رویکرد حفاظت عصبی

در حال حاضر هیچ‌گونه درمان آنتی‌آمیلوئید قابل دسترس نیست. یک برنامه واکسن انسانی که به دنبال مطالعات حیوانی در انسان تحت مطالعه بود، به خاطر وقوع انسفالیت متوقف شد. سکرنازهای β و γ آنزیم‌های مسئول آزاد شدن

$A\beta$ - یک قطعه سمی ۴۲ آمینواسیدی - از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید محسوب می‌شود که مهارکننده‌های این آنزیم‌ها نیز تحت مطالعات جدی می‌باشند. به نظر می‌رسد پروتئین $A\beta$ اثرات نوروتوکسیک خود را از طریق مکانیسم‌های متفاوتی اعمال می‌کند که شامل آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپید غشاهای سلولی، التهاب و هیپرفسفریلاسیون پروتئین tau می‌باشد. اهداف حفاظت سلول عصبی جهت کاهش آسیب سلولی ناشی از تولید و تجمع $A\beta$ در مطالعات انسانی نیز هنوز حاصل نشده است.

□ آنتی‌اکسیدان‌ها

با توجه به احتمال دخالت اثرات تکسیک رادیکال‌های آزاد و فعال شدن چرخه مرگ سلولی آپوپتوتیک در ایجاد و AD کاربرد ویتامین E و ویتامین C به عنوان آنتی‌اکسیدان بررسی شده است که چندین مطالعه اپیدمیولوژیک (ولی نه همه آن‌ها) از نقش مثبت آن‌ها در به تاخیر انداختن شروع AD حمایت کرده‌اند. اخیراً کارآیی سلزلین (مهارکننده منوآمینواکسیداز) به تنهایی یا همراه ویتامین E مورد بحث قرار گرفته است که به نظر می‌رسد از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیداتیو موجب کاهش تخریب عصبی و از طرفی با افزایش مقادیر کاتکول‌امین و تحریک آدرنرژیک موجب بهبود شناختی در این‌گونه بیماران می‌شود که البته نتایج مطالعات مربوطه چندان رضایت‌بخش نبوده است.

□ مهارکننده‌های کولین‌استراز (ChEI)

این داروهای با مهار کولین‌استراز در

تحریکی در مغز است و مسیرهای گلوتاماترژیک نقش مهمی در یادگیری و حافظه دارند. شواهدی حاکی از رابطه بین اثرات توکسیک گلوتامین و آمیلوئید A β و آنومالی های پروتئین tau در AD وجود دارد. از جمله این که مشخص شده که در AD ناقل گلوتامات مسئول برداشت سیناپتیک گلوتامات دچار downregulation شده و همچنین A β برداشت مجدد گلوتامات را از سیناپس مهار کرده و ریلیز این نوروترانسمیتر را افزایش می دهد که همه این عوامل می توانند مسمومیت و مرگ سلولی را تحریک کنند. گلوتامات بر سه گروه مختلف رسپتور اثر می کند: NMDA (N - متیل - D - آسپاراتات)، AMPA (α - آمینو - ۳ هیدروکسی - ۵ متیل - ۴ - ایزوکسازول پروپیونیک اسید) و کائینات. فرضیه گلوتاماترژیک AD مبنای ارایه آنتاگونیست های رسپتور NMDA بوده است. ممانتین (Memantine) اولین آنتاگونیست رسپتور NMDA است که در سال ۲۰۰۲ در اروپا و در اکتبر ۲۰۰۳ در امریکا جهت درمان AD متوسط تا شدید مورد تایید قرار گرفته است (۱) و (۲). ممانتین یک آنتاگونیست غیررقابتی با آفینیته کم تا متوسط به رسپتور وابسته به ولتاژ NMDA می باشد. آفینیته کم تا متوسط از این نظر حایز اهمیت است که سایر آنتاگونیست های با آفینیته بالا نظیر کتامین و آمانتادین با عوارض جانبی عصبی - روانی همراه هستند. همچنین کینتیک on/off سریع ممانتین به این مفهوم است که به مدت کافی در رسپتورها جای می گیرد تا از فعال شدن پاتولوژیک رسپتورهای گلوتامات جلوگیری نموده و سپس هنگامی که فعایت

سیناپس های کولینرژیک موجب افزایش مقادیر سیناپتیک استیل کولین و بهبود یادگیری و حافظه می شوند و در حال حاضر اصلی ترین داروهای مصرف در درمان AD خفیف تا متوسط محسوب می شوند. قدیمی ترین داروی این گروه دارویی تاکرین (Tacrine) به خاطر سمیت کبدی به ندرت مورد استفاده قرار می گیرد و سه داروی اصلی این گروه یعنی دونپزیل (Donepezil)، ریواستیگمین (Rivastigmine) و گالانتامین (Galantamine) به نظر می رسد اثربخشی معادلی داشته باشند. سرگیجه، تهوع، اسهال و سایر عوارض جانبی منسوب به این داروها به کمک تیتراسیون آرام دوز دارویی و مصرف همراه غذا می تواند کنترل شود. Huperzine A یک مهارکننده کولین استراز است که کاربرد آن در درمان AD تحت مطالعات بالینی قرار دارد (۲). داروهای گیاهی مثل جینکوبیلوبا از درمان های متفرقه ای است که به کرات و خصوصاً توسط افراد خانواده بیماران مورد استفاده قرار می گیرد که در یک مطالعه اثربخشی نسبی ولی قابل توجه آماری در مقایسه با پلاسبو برای آن نشان داده شده است که مطالعات بیشتری را برای اظهار نظر می طلبد. مطالعات مربوط به داروهای ضدالتهاب استروئیدی و درمان با هورمون جایگزین نیز تاکنون موفقیت آمیز نبوده است (۲).

■ آنتاگونیست های رسپتور NMDA

□ ممانتین (Memantine)

گلوتامات اصلی ترین نوروترانسمیتر

فیزیولوژیک رسپتورهای گلوتامات مورد نیاز است، سریعاً جدا می‌شود. این دو ویژگی یعنی کینتیک on/off سریع و آفینیتیه کم تا متوسط می‌تواند کلید اثر ممانتین در مهار مرگ سلول عصبی و اختلال عملکرد شناختی محسوب شود (۳).

ممانتین مکانیسم اثر دیگری نیز دارد و می‌تواند به عنوان آنتاگونیست آلوستریک 5-HT₃ با آفینیتیه کم تا متوسط عمل کند و در بهبود علائم شناختی مفید واقع شود اما غیرمحمتمل است که پیشرفت بیماری را به تاخیر اندازد. نکته قابل توجه در نتایج مطالعات این است که ممانتین فعالیت کولینستراز را تغییر نداده و یا با ChEI₁ تداخل ندارد و از این رو می‌تواند در ترکیب با داروهای ChEI₁ به کار گرفته شود (۱).

□ مطالعات بالینی

در یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای چند مرکز دوسویه کور و کنترل شده با پلاسبو بر روی ۱۶۷ بیمار مبتلا به انواع مختلف دمانس (MMSE < ۱۰) درمان با ممانتین ۵mg در روز با پاسخ رضایت بخش در آیت‌هایی مثل توانایی ایستادن، حرکت، شستشو، حمام کردن، لباس پوشیدن، مشارکت در فعالیت‌های گروهی و علاقمندی به سرگرمی‌ها همراه بوده و آنالیز نهایی بر سودمندی آن بدون توجه به نوع دمانس دلالت داشته است.

یک مطالعه ۲۸ هفته‌ای دیگر که به صورت دوسویه کور و کنترل شده با پلاسبو در ۲۵۲ بیمار مبتلا به AD متوسط تا شدید (با MMSE پایه ۱۴-۳) در مرکز درمانی در امریکا صورت

گرفت نشان داد که بیماران تحت درمان با ممانتین (با دوز تیتره شده تا ۲۰mg در روز) پیشروی کمتری در زوال شناختی و عملکردی در مقایسه با پلاسبو داشتند. همچنین درصد بیشتری از بیماران دریافت کننده ممانتین نسبت به گروه پلاسبو درمان را تکمیل کردند که می‌تواند ناشی از بروز کمتر عوارض جانبی یا اثر درمانی بیشتر در گروه ممانتین یا هر دو عامل برای تشویق ادامه درمان باشد (۱).

مصرف هم‌زمان ممانتین (تیتره شده تا دوز ۲۰mg در روز) با دونپزیل موضوع یک مطالعه دوسویه کور و کنترل شده با پلاسبو در ۱۰۴ فرد مبتلا به AD متوسط تا شدید (با MMSE پایه ۱۴-۵) بوده که در ۳۷ مرکز در امریکا صورت گرفته است. در این مطالعه بیماران که ممانتین به اضافه دونپزیل را دریافت می‌کردند در مقایسه با بیماران که پلاسبو به اضافه دونپزیل دریافت می‌کردند، بهبودی بیشتری از نظر شناخت و رفتار و تثبیت قابل توجه در عملکرد نشان دادند. از نظر وقوع عوارض جانبی اغتشاش شعور در گروه ممانتین تا حدودی شایع تر ولی گذرا و محدود به فاز تیتراسیون دوز بود. همچنین عارضه یبوست نیز در گروه ممانتین تا حدودی بیشتر اما میزان بروز اسهال و بی‌اختیاری دفع کمتر بود. این امر حاکی از آن است که ممانتین می‌تواند در رفع عوارض مزمن دستگاه گوارش که با مصرف ChEI₁ به طور شایعی رخ می‌دهد، موثر باشد (۱ و ۳).

این مطالعات هرچند طراحی شده نبوده و از زمان کافی برای اثبات اثربخشی ممانتین در AD برخوردار نبوده‌اند، با این حال ثابت می‌کنند

Table 1. Clinical Pharmacology of Agents Useful for Reducing the Signs of Dementia.*

Characteristic	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine	Memantine
Time to maxima serum concentration (hr)	3-5	0.5-2	0.5-1	3-7
Absorption affected by food	No	Yes	Yes	No
Serum half-life (hr)	70-80	2**	5-7	60-80
Protein binding (%)	96	40	0-20	45
Metabolism	CYP2D6, CYP3A4	Nonhepatic	CYP2D6, CYP3A4	Nonhepatic
Dose (initial / maximal)	5mg daily / 10mg daily	1.5mg twice daily / 6mg twice daily	4mg twice daily / 12mg twice daily	5mg daily / 10 mg twice daily
Mechanism of action	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	Cholinesterase inhibitor	NMDA-receptor antagonist

* CYP2D6 denotes cytochrome P-450 enzyme 2D6, CYP3A4 cytochrome P-450 enzyme 3A4, and NMDA N-methyl-D-aspartate.

** Rivastigmine is a pseudo-irreversible acetylcholinesterase inhibitor that has an eight-hour half-life for the inhibition of acetylcholinesterase in the brain.

که ممانتین به صورت تک‌درمانی یا همراه با یک ChEI سودمندی‌های علامتی قابل توجهی در AD متوسط تا شدید فراهم می‌کند که بر طبق مقیاس‌های مختلف قابل اندازه‌گیری می‌باشد (۱ و ۲).

□ دوزاژ و تجویز

ممانتین (قابل دسترس به صورت ممانتین هیدروکلرید) به صورت خوراکی با دوز ابتدایی ۵mg یک‌بار در روز تجویز می‌شود و به میزان ۵mg در هفته تا رسیدن به دوز تام ۲۰mg در روز (۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز) افزایش می‌یابد. این دارو به دنبال تجویز خوراکی تا رسیدن به اوج غلظت پلاسمایی در ۳-۷ ساعت به خوبی جذب می‌شود. ممانتین عمدتاً (۸۲-۵۷ درصد دوز تجویز شده به صورت تغییر نیافته) از ادرار حذف می‌شود و بقیه این دوز به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شود که فعالیت آنتاگونیستی رسپتور NMDA را باعث می‌شوند فارماکولوژی بالینی آن در جدول ۱ با ChEIs مقایسه شده است (۳).

□ عوارض جانبی

ممانتین به خوبی تحمل شده و طبق نتایج مطالعات صورت گرفته سالم به نظر می‌رسد. شایع‌ترین عارضه جانبی مشاهده شده سرگیجه می‌باشد. این دارو در صورت تجویز هم‌زمان با داروهای ChEI به خوبی تحمل می‌شود.

□ بررسی هزینه-اثربخشی

گزارش شده که ممانتین (در مقایسه با پلاسبو) موجب کاهش هزینه‌های مراقبتی و بهداشتی می‌شود. این اثر علیرغم بالاتر بودن قیمت ممانتین باز هم قابل توجه است (۱ و ۲ و ۳).

□ سایر کاربردهای بالینی ممانتین

اولین مطالعه مربوط به سودمندی ممانتین در دمانس در ۱۹۹۱ منتشر شد و سودمندی آن غیر از AD در سایر موارد دمانس شدید، دمانس واسکولار و دمانس «سندرم ورنیکه» - کورساکف (WKS) به اثبات رسیده است.

از موارد مصرف دیگر این دارو می‌توان به نیستاگموس پاندولی اکتسابی (APN) ناشی از مولتیپل اسکلروزیس اشاره کرد که قبلاً هیچ‌گونه درمان اختصاصی برای آن منظور نبوده ولی اخیراً در طی یک مطالعه قطع کامل نیستاگموس در مقایسه با پاسخ ضعیف درمان با اسکوپولامین گزارش شده است (۳).

زیرنویس‌ها

1. Mini Mental State Examination.
2. Activities of Daily Living.
3. Clinical Dementia Rating.
4. Global Deterioration Scale.

منابع

1. Farlow MR. The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65: S 25 - S 30.
2. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
3. Kumar S. Memantine: Pharmacological properties and clinical uses. *Neurology India* 2004; 52: 307-309.