

مروری بر دارودرمانی بیماری آلزایمر

مقدمه

بیماری آلزایمر، یک اختلال تحلیل رونده مغزی است که منجر به بروز کاهش حافظه، اختلال در فکر، دشواری در پیدا کردن لغت صحیح هنگام صحبت کردن، تغییرات شخصیتی و کاهش عملکردهای شناختی مانند اختلال در قضاوت و تصمیم گیری می شود. سن، مهمترین عامل ایجاد آلزایمر شناخته شده است و وضعیت بیمار بعد از ۶۵ سالگی ممکن است وخیم تر شود.



میزان ابتلا به این بیماری، در حال افزایش می باشد. به طوری که پیش بینی می شود در سال ۲۰۲۵، جمعیت مبتلا به آلزایمر به ۲۵ میلیون نفر در سراسر جهان برسد .

شواهد گسترده ای وجود دارد که بی علائگی و بی تفاوتی، یک سندروم رفتاری مهم در بیماری آلزایمر و در انواع اختلالات اعصاب و روان است. بیماران مبتلا به آلزایمر، علائمی مانند روان پریشی از جمله توهمات پارانوئید و هذیان از خود نشان می دهند . همچنین علائمی مانند کاهش مداوم حافظه، یادگیری و عملکرد اجرایی، اختلال در تفکر، دشواری در پیدا کردن لغت صحیح هنگام صحبت کردن و تکلم، تغییرات شخصیتی و کاهش عملکردهای شناختی مانند اختلال در قضاوت، تصمیم گیری و آپراکسیا (کنش پریشی) در این افراد دیده می شود .

دارودرمانی

این بیماری می تواند به علت تغییرات به هم پیوسته پاتولوژیک مانند تجمع غیرطبیعی پپتید آمیلوئید بتا ، کاهش سطح استیل-کولین، استرس اکسیداتیو و پاسخ های التهابی باشد.

بنابراین درمان دارویی آلزایمر، مبتنی بر استفاده از مهارکننده های استیل کولین استراز است که اثرات مفیدی بر علائم شناختی، عملکردی و رفتاری بیماری دارند، اما نقش آن ها در پاتوژنز آلزایمر مشخص نیست. سایر درمان های دارویی از جمله داروی ممانتین، یک مسدود کننده کانال NMDA است که برای آلزایمر پیشرفته به کار برده می شود. همچنین با توجه به اثر آنتی اکسیدانی فلاونوئیدها، به نظر می رسد این ترکیبات نیز در درمان این اختلال موثر باشند.

داروهای ضد کولین استراز: در بیماری آلزایمر مقدار استیل کولین که یکی از واسطه‌هایی شیمیایی مداخله گر در حافظه است کم می‌شود. داروهای مختلفی برای افزایش مقدار استیل کولین پایانه‌های عصبی استفاده می‌شوند از جمله ریواستیگمین (Exelon)، دونیزیل (Aricept)، و گالاتامین (Razadyne) این داروها سبب بهبود حافظه، عملکرد شناختی و عملکرد اجتماعی بیمار می‌شوند همچنین تا حدودی رفتارهای غیرطبیعی بیمار را نیز اصلاح می‌کنند. مشکل عمده این داروها عوارض گوارشی، تهوع، استفراغ، دل پیچه و اسهال است که با افزایش تدریجی دارو، مصرف همراه صبحانه و شام و با مایعات یا آب میوه از شدت عوارض کاسته می‌شود.

ممانتین: (Ebixa, Namenda) داروی دیگری که در درمان موارد متوسط تا شدید بیماری آلزایمر استفاده می‌شود و تا حدودی هم اثرات محافظتی بر روی سلولهای مغزی دارد ممانتین است. این دارو نیز سبب بهتر شدن توانایی شناختی و حافظه بیمار می‌شود. گیجی و منگی مهمترین عوارض این دارو هستند. دارو را می‌توان همراه با غذا مصرف کرد.

ترکیبات گیاهی: در سال‌های اخیر، دانشمندان به دلیل عدم موفقیت در کشف روش‌های جایگزین دارو، به محصولات طبیعی و ترکیبات گیاهی روی آورده‌اند. علاوه بر این، محصولات طبیعی، عوارض جانبی کمتری نشان می‌دهند و پایداری بیماران به درمان بیش‌تر است. گیاه خارمریم (*Silybum marianum*) یک گیاه دارویی است که هزاران سال است به عنوان درمانی برای انواع بیماری‌ها استفاده می‌شود. سیلی‌مارین که از دانه و میوه گیاه خارمریم استخراج می‌شود، یک ماده پلی‌فنولیک است که شامل چهار فلاونولینگان به نام‌های سیلیبین، ایزوسیلیبین، سیلیدیانین و سیلیکریستین است. در میان آن‌ها سیلیبین بیشترین فعالیت بیولوژیکی و آنتی‌هیپاتوتوکسیسیته را داراست. سیلیبین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، آنتی‌فیبروتیک، ضدالتهابی، آنتی-پراکسیداسیون لیپیدی و تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی است و در بالین جهت درمان کبد چرب، سیروز کبدی، هپاتیت سمی و هپاتیت ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مزایای استفاده از این ترکیب اثربخشی بالا و سمیت کم آن است. با توجه به فرآیند ایجاد آلزایمر که شامل استرس‌اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد می‌توان از آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند فلاونوئیدها جهت درمان بیماری آلزایمر استفاده نمود.



البته با توجه به اینکه سیلیبین هنگام مصرف خوراکی و در نتیجه قرار گرفتن در معرض مایعات معده، تخریب می‌شود و از سوی دیگر حلالیت کمی در آب دارد، فراهمی زیستی خوراکی آن اندک است. لازم به ذکر است مغز ارگان بسیار حساسی می‌باشد که دارای سدهای خونی پیچیده و تکامل یافته‌ای است. درمان اختلالات و بیماری‌های مربوط به سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به علت موانع فیزیولوژیکی، متابولیکی و بیوشیمیایی ناشی از این سدها به یک چالش تبدیل شده است.

نتیجه گیری

با توجه به اهمیت و شیوع بیماری آلزایمر، انتخاب و استفاده از مناسب ترین دارو جهت کند کردن روند بیماری بطوریکه که عوارض کمتری برای بیمار داشته باشد و پذیرش بیمار برای آن دارو مناسب باشد اهمیت زیادی دارد. ترکیبات گیاهی بدلیل عوارض کمتر پذیرش خوبی در بین بیماران دارند اما باید توجه داشت که با توجه به ویژگی های ساختاری برخی از این مواد، دارورسانی با مشکلاتی مواجه است. لازم به ذکر است مغز ارگان بسیار حساسی می باشد که دارای سدهای خونی پیچیده و تکامل یافته ای است. درمان اختلالات و بیماری های مربوط به سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به علت موانع فیزیولوژیکی، متابولیکی و بیوشیمیایی ناشی از این سدها به یک چالش تبدیل شده است. لذا سیستم های دارورسانی نوین بطور مثال سیستم های مبتنی بر نانوذرات، چشم انداز مناسبی برای بهبود دارورسانی خوراکی عوامل چربی دوست مانند سیلیبین نشان داده اند. و می توانند بر مشکلات ناشی از محلولیت کم دارویی غلبه کنند. همچنین دارو را از فرآیندهای شیمیایی و فیزیکی ناشی از تخریب و تبخیر حفظ می کنند. این سیستم امکان دارورسانی هدفمند و عبور دارو از سدهای بیولوژیکی فراوانی را فراهم می کند و در نتیجه با بهبود پایداری و خصوصیات فارماکوکینتیکی و توزیع زیستی دارو، امکان دارودرمانی کارآمدتری را فراهم می سازد.

مترجم: دکتر سیده نگین کسائی کارشناس مدیریت نظارت بر دارو و مواد داعتیاد آور معاونت غذا و دارو ایران

منابع

1. Isacson O, Seo H, Lin L, Albeck D, Granholm A-C. Alzheimer's disease and Down's syndrome: roles of APP, trophic factors and ACh. *Trends in Neurosciences*. 2002;25(2):79-84.
2. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*. 2002;113(6):506-15.
3. Butler MS. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *Journal of Natural Products*. 2004;67(12):2141-53.
4. El-Samaligy MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system: Preparation and experimental design investigation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;308(1):140-8.
5. Yan-yu X, Yun-mei S, Zhi-peng C, Qi-neng P. Preparation of silymarin proliposome: A new way to increase oral bioavailability of silymarin in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;319(1):162-8.
6. Yang S, Zhu J, Lu Y, Liang B, Yang C. Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration. *Pharmaceutical research*. 1999;16(5):751-7.
7. Muntimadugu E, Dhommatti R, Jain A, Challa VGS, Shaheen M, Khan W. Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;92:224-34.

8. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3(3):186-91.
9. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*. 2009;24(2):98-104.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):614-29.
11. Gastaldi L, Battaglia L, Peira E, Chirio D, Muntoni E, Solazzi I, et al. Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: current state of the art. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2014;87(3):433-44.