مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

تداخلات دارویی در کلینیک درمانی مبتلایان آلزایمری

محمد مهدی ثقفی: بخش مراقبت‌های دارویی، بیمارستان فیروزآبادی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) Saghafi.mm@iums.ac.ir

چکیده

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که به تدریج منجر به کاهش حافظه و سایر عملکردهای فکری، تغییر در شخصیت و اختلالات رفتاری می شود. با افزایش سریع جمعیت در جهان تو سعه یافته، زوال عقل نا شی از بیماری آلزایمر در حال تبدیل شدن به یک مشکل اجتماعی و اقتصادی رو به رشد است. در اروپا، تعداد تخمین زده شده بیماران مبتلا به زوال عقل بیش از شش میلیون نفر است و بیش از نیمی از این بیماران به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. علی‌رغم پیشرفت‌های عمده در درک ما از پاتوژنز اساسی، اساس بیولوژیکی AD هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. از آنجایی که شکست ترکیباتی که آمیلوئید بتا را در کارآزمایی‌های بالینی هدف قرار می‌دهند به‌طور مکرر گزارش می‌شود، فرضیه آبشار آمیلوئید غالب از نظر علیت آن مورد تردید قرار گرفته است. سایر علل احتمالی نیز در حال ظهور هستند، در حالی که داروهای جدید در حال حاضر به فوریت مورد نیاز است. مواد دارویی ثبت شده برای درمان بیماری آلزایمر بررسی می‌شود. آن‌ها به گروهی از مهارکننده‌های کولین استراز (دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین، تاکرین) یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA (ممانتین) تعلق دارند. برخی از محبوب‌ترین مکمل‌های غذایی، مشتق شده از گیاهان یا حیوانات نیز ارائه شده است. علاوه‌بر این، امیدوارکننده‌ترین مواد دارویی مصنوعی و بیولوژیکی در حال توسعه را ارائه می‌کنیم که تحت فاز II یا فاز III آزمایش‌های بالینی قرار می‌گیرند. تداخلات احتمالی این داروها با سایر داروها و مکمل‌های در کلینیک و بالین مورد بررسی قرار گرفت، به‌طوری که عوارض ناخواسته‌ای ناشی از آن‌ها در سیر درمان بیمار تأثیر معناداری به همراه دارد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

آلزایمر،

مهارکننده های کولین استراز،

EGCG،

پپتید بتا آمیلوئید،

رسوراترول،

کورکومین،

ممانتین،

مونوکلونال Abs،

MW108

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:

Saghafi MM. Drug Interactions in the Clinical Treatment of Alzheimer Patients. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 280-295.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(1):280-295. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Drug Interactions in the Clinical Treatment of Alzheimer Patients

Mohammed Mehdi Saghafi: (mag. Phar. PhD), Member of the Scientific Faculty, Pharmaceutical Care Department, Firozabadi Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Correspoding author) Saghafi.mm@iums.ac.ir

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that gradually leads to decline in memory and other intellectual functions, changes in personality and behavioral disturbances. Alois Alzheimer, for the first time, recognized that the double layer of Neurofibrillary tangles and senile plaques are key Neuropathological signs of Alzheimer's disease (5). These two degenerative layers are outside the nerve cells and around the cerebral vessels, which have Amyloid deposits in the center and dystrophic neurites and dendrites in the periphery, and their astrocytes and microglia are also activated (6). Their Amyloid core is mainly beta Amyloid peptide (Aβ), in transgenic animal models of Alzheimer's disease, it has been shown that intracellular Aβ affects synapse function and consequently learning and memory (7). Despite major progress made in our understanding of the underlying pathogenesis, the biological basis of AD is still not fully understood. As failures of compounds targeting Amyloid beta in clinical trials are repeatedly reported, the prevailing Amyloid cascade hypothesis is being questioned in terms of its causality. Other probable etiologies are also emerging, while new drugs are already urgently needed. Registered drug substances for treatment of Alzheimer's disease are reviewed.

They belong to the group of cholinesterase inhibitors (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, Tacrine or NMDA receptor antagonists (Memantine). They have also produced Nitromantannin, a molecule of Memantannin supplemented with a Nitro group.

MW108 is a recently synthesized compound that acts as a p38 α MAP kinase inhibitor. And they can restore the basic function of the synapse and thus reduce the progression of cognitive dysfunction in Alzheimer's disease (34).

In the last decade, two types of recombinant biological substances active in the production cycle of drugs for Alzheimer's patients have produced Monoclonal Antibodies that are produced against different parts of Amyloid beta, which prevent the formation or formation of Amyloid protein or tau. In addition, the most promising synthetic and biological drugs in development that are undergoing phase II or phase III clinical trials are presented. Some of the most popular dietary supplements derived from plants or animals include: Vitamin E in preventing the progression of Alzheimer's disease, the opinion of experts is controversial. (25). Ginkgo biloba leaf extract has been used for decades to improve memory and learning ability, and possibly to improve circulation. Despite the recognition of various mechanisms such as: release of nitric oxide (NO), endothelium relaxing factor (EDRF), prostaglandins (PGI2), antioxidant activity, in clinical studies there are still questions about the positive therapeutic effects of ginkgo extract in Alzheimer's disease.

Epigallocatechin Gallate and resveratrol, the structure of both of these compounds, which can be pathological factors in the development of Alzheimer's disease, have close similarities. Epigallocatechin Gallate is thought to reduce the formation of toxic Amyloid oligomers.)27) Docosahexaenoic acid is found in fish oil. DHA is the most common Omega-3 Polyunsaturated fatty acid in the human brain. Studies show that they did not have a significant effect in the treatment of this disease, but in one study it was shown that if another additive called Eicosapentaenoic acid. (EPA) is added to DHA, this medicinal compound will have useful and significant effects in the early stages of Alzheimer's patients in its prevention and treatment.

Curcumin is an effective substance found in turmeric root. It has an Anti-Inflammatory and preventive effect in preventing the development of colon cancer. Several hypotheses have been

Keywords
Alzheimer,
Cholinesterase inhibitors,
EGCG,
Amyloid beta peptide,
Resveratrol,
Curcumin,
Memantine,
Monoclonal Abs,
MW108

Received: 05/02/2023
Published: 08/04/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

proposed regarding the action of Curcumin, that macrophages activated by Curcumin remove Amyloid plaques faster and to a greater extent. Curcumin is also thought to reduce inflammatory processes associated with glial cells and act as a systemic Anti-Inflammatory by inhibiting COX-2 Cyclooxygenase and reducing the expression of Pro-Inflammatory Cytokines, Epigallocatechin Gallate is also thought to reduce the formation of toxic Amyloid oligomers. (32). Drug interactions with drugs and drug interactions with supplements and food are very common in these patients and are associated with high risk.

Extensive studies on drug interactions have shown that when the number of drugs used reaches 2, there is at least a 13% chance of unwanted side effects, or when it reaches 3 or more than 8, about 100% of patients will experience an unwanted drug side effects.

Cholinesterase inhibitors including (Rivastigmin, Donezepil, Galantamine) prevent the hydrolysis of Acetylcholine. The increased effect of Acetylcholine causes bronchial constriction, increased secretions and bronchial spasm. They can also produce a vagotonic effect on the sinus and vestibular glands, therefore, treatment with cholinesterase inhibitors should be considered in patients with cardiac and respiratory dysfunction, a history of asthma or obstructive lung disease, peptic ulcer, Parkinson's disease, and seizure and tremor disorders. and patients with previous bradycardia or underlying cardiac conduction disorders should be treated with extreme caution (38-40-43-44-47).

Before performing any imaging procedure that may be directly or indirectly injected into the spine, injections (Metrizamide, Iopamidol, Iohexol) can sometimes cause seizures, and if the patient is also taking drugs (Galantamine, Donepezil, Rivastigmine) at the same time uses, the risk may increase serious complications for the patient (55-57).

Immunosuppressive drugs (Ozanimod and Siponimod) used to treat multiple sclerosis (RMS) with cholinesterase inhibitors such as (Galantamine, Donepezil, Rivastigmine) can increase the risk of irregular heart rhythms, which may be serious and potentially life-threatening. (60).

Supplements containing (Ginkgo Biloba) with antibiotics such as (Ciprofloxacin and Levofloxacin, Ofloxacin) can cause seizures and danger. Taking Ginkgo Biloba together with Aspirin and warfarin can increase the risk of bleeding, and in patients with chronic hypertension, it is associated with an increased risk of unwanted complications. Also, with (Galantamine Donepezil, Rivastigmin) they cause an increased risk of seizures (61, 62).

Also, supplements containing Epigallocatehin Gallate, such as green tea, can interact with Monoamine Oxidase inhibitors, oral contraceptives, Cimetidine, Verapamil, Fluconazole, Ciprofloxacin, Norfloxacin, and Enoxaparin, and also reduce the effects of Warfarin. Resveratrol, which is a Polyphenolic compound of Phthalaxin and its sources include red grapes, red raisins, red wine, red vinegar, raspberries, dark chocolate, etc. Its side effects during pregnancy, if taken as a supplement, can cause major problems in the fetal pancreas.

The latest findings and results from Neuro Medicine research centers show that currently, according to the mechanism of action of these monoclonal antibody drugs, there is no expectation for a complete cure, and the reduction of Amyloid beta platelets significantly affects prevention and reduction. Cognitive, functional and behavioral abilities are not affected in Alzheimer patients. The possible interactions of these drugs with other drugs and supplements were investigated in the clinic, so that the unwanted side effects caused by them have a significant effect on the patient's treatment.

According to the latest findings as well as the results of Neuro Medicine research centers, it can be concluded that currently, due to the mechanism of action of existing drugs and the use of various supplements, there is no expectation for a complete treatment of Alzheimer's disease, and their prescription can probably be Prevention and treatment or reduction of unwanted side effects are effective. Finding new drugs that can significantly reduce amyloid-beta platelets or affect the cognitive, functional and behavioral abilities of Alzheimer's patients is one of the important goals of researchers.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Saghafi MM. Drug Interactions in the Clinical Treatment of Alzheimer Patients. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 280-295.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری مزمن و به تدریج در حال پیشرفت عصبی است که میلیون‌ها نفر مردم در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری به‌تدریج منجر به کاهش حافظه و سایر توانایی‌های فکری، اختلالات رفتاری و تغییرات شخصیتی می شود. شایع‌ترین و شدیدترین تحقیق در مورد علت زوال عقل بیماری آلزایمر است (۱ و ۲). طبق تحقیقات اپیدمیولوژیک اروپا، زوال عقل از هر ۲۰ نفر بالای ۶۵ سال یک نفر را درگیر می‌کند. سه سال پیش، تعداد افراد مسن مبتلا به زوال عقل در اروپا ۶/۳ میلیون نفر تخمین زده شده بود که میزان سالانه آن نزدیک به یک میلیون نفر بود. بیش از نیمی از این بیماران به آلزایمر مبتلا هستند. بدون پیشرفت چشم‌گیر در پیش‌گیری و درمان این بیماری، در آینده انتظار می‌رود تعداد افراد مبتلا به این بیماری در دنیا و کشور ایران به‌دلیل افزایش سن جمعیت به‌شدت افزایش یابد. علی‌رغم تلاش‌های گسترده تحقیقاتی و مشارکت‌های بیشمار در درک بیماری‌زایی در دهه‌های اخیر، اساس بیولوژیکی بیماری آلزایمر هنوز به‌طور کامل روشن نشده است و بیماری هنوز علاج ناپذیر است (۳). متأسفانه، در حال حاضر دارویی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر کشف و تولید نشده است و با داروهای فعلی، فقط می‌توانیم پیشرفت بیماری یا علائم آن را کاهش دهیم. در سال ۱۹۰۶، آلوئیز آلزایمر اولین کسی بود که توسط کالبد شکافی تصویر بالینی یک بیمار دمانس فوت شده، تشخیص داد که این بیماری با ناهنجاری‌های مغز در ارتباط می‌باشد (۴). از آن زمان تا به امروز مشخص گردید که دولایه گره های نوروفیبریلاری و پلاک های پیری از نشانه های کلیدی نورو پاتولوژیکی بیماری آلزایمر هستند. وجود این دو لایه پس از مرگ هنوز معیار قطعی برای تشخیص این بیماری می‌باشد (۵). این دو لایه دژنراتیو در خارج از سلول‌های عصبی و اطراف عروق مغزی هستند که در مرکز آن‌ها رسوبات آمیلوئید و نوریت‌ها و دندریت‌های دیستروفی در محیط پیرامونی قرار دارند و همچنین آستروسیت ها و میکروگلیاهای آن‌ها نیز فعال شده هستند (۶). هسته آمیلوئید آن‌ها عمدتاً از بتاآمیلوئید پپتید (Aβ) می‌باشند. در مدل‌های حیوانی تراریخته بیماری آلزایمر، نشان داده شده است که Aβ درون سلولی بر عملکرد سیناپس و در نتیجه یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد (۷). گره های نوروفیبریلاری از سلول های عصبی رشته‌ای زوج و مارپیچ پروتئین تاو هایپرفسفریله شده تشکیل شده‌اند. تاو در سلول‌های طبیعی عصبی توبولین را به لوله‌های عصبی متصل می‌کند که برای حمل و نقل مواد آکسوپلاسمی نقش مهمی دارد. در بیماری آلزایمر Aβ خارج سلولی مشاهده شده است که در قشر پیشانی (Frontal Cortex) رسوب می‌کند و سپس در قشر (Cortex) گسترش می‌یابد، در حالی که گره‌ها و یا حلقه‌های الیافی-عصبی (Neurofibrillary Tangles) ابتدا در سیستم لیمبیک (Entorhinal Cortex, Hippocampus, Dentate Gyrus) ظاهر می‌شوند و پس از آن در قشر مغز (Cortex) گسترش پیدا می‌کند (۸ و ۹). با این وجود، گره‌ها و یا حلقه‌های الیافی عصبی مشخصه تغییر داخل سلولی می‌باشد (مشاهده شده در پریکاریون سلول‌های عصبی) و بعد از مرگ عصبی ممکن است مدتی در فضای خارج سلول باقی بمانند. هنوز روند علت یا معلول تخریب عصبی مشخص نیست (۱۰ و ۱۱). بیماران مبتلا به آلزایمر علاوه بر ضایعات پیری بتا آمیلوئید پپتید (Aβ) و حلقه های الیافی عصبی، تغییرات دیگر ساختاری و عملکردی از جمله تغییرات آناتومی و بیوشیمیایی مانند پاسخ التهابی و اکسیداتیو استرس (۷) را تجربه می‌کنند. وخامت گسترده از همه عوامل پاتولوژیک یک نتیجه مشترک و قابل توجهی مبنی بر تأثیر بر عملکرد نورون‌ها و سیناپس‌ها می‌باشد. از بین رفتن نورون‌های خاص ناشی از تغییرات بیوشیمیایی، مانند کاهش غلظت گیرنده‌های گلوتامات در قشر مغز(به‌دلیل فروپاشی سلول‌های هرمی)، کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز در هیپوکامپ و قشر مغز و در نتیجه کاهش غلظت استیل کولین به‌دلیل فروپاشی نورون‌های کولینرژیک اتفاق می‌افتد. با گذشت زمان، از بین رفتن سلول‌های عصبی منجر به تغییرات آناتومیکی نیز می‌شود که مشخصه آن آتروفی مغز در مناطق ارتباطی قشر مغز (Temporal, Frontal, and Parietal lobe) و اتساع بطن‌های جانبی است (شکل ۱). مطالعات نشان می‌دهد که در زمان مرگ بیماران مبتلا به آلزایمر، مغز این بیماران ممکن است به اندازه یک سوم سبک‌تر از مغز افراد غیر مبتلا به آلزایمر

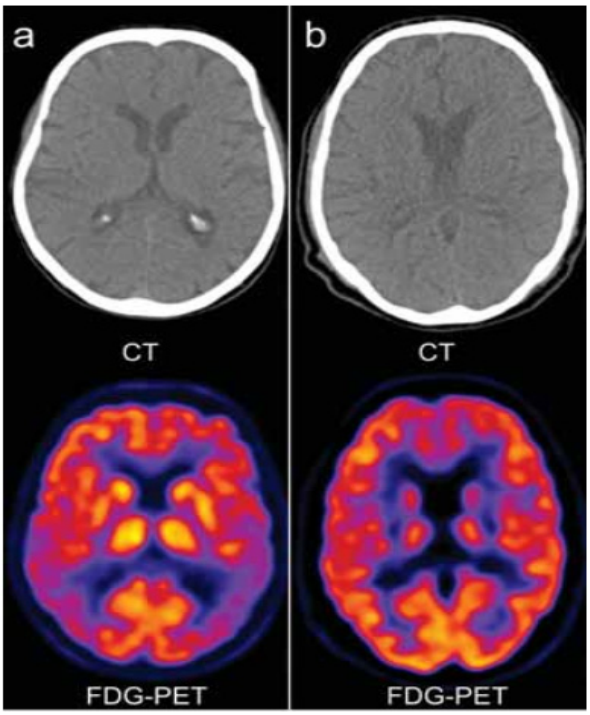
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

هم سن و سال باشد (۷ و ۱۰). علت دقیق بیماری آلزایمر هنوز یک مو ضوع قابل بحث ا ست. فقط در ۵/۳ درصد از بیماران مبتلا به آلزایمر علت مشخص شده است که به‌دلیل جهش در ژن‌ها که غالباً به‌صورت اتوزومال (Autosomal) است، به ارث می‌رسند. این مطالعات در بین بیمارانی با فاصله سنی ۴۵ تا ۶۵ سال بوده است. فرم‌های پراکنده بسیار شایع‌تر از این بیماری بعد از سن ۶۵ سال رخ می‌دهد و ارتباطی با جهش در ژن‌های مرتبط ندارند، اگر چه حتی در این موارد عوامل ژنتیکی را نمی‌توان به‌طور کامل نادیده گرفت. مطالعات آسیب‌شناسی مشابه مبین عوامل دیگری از جمله خصوصیات اخلاقی و رفتاری مبتلایان به آلزایمر مؤثر در شروع بیماری می‌باشد. از این رو این فرضیه که پاتوژنز هر دو شکل بیماری را می‌توان با رسوبات آمیلوئید توضیح داد، شکل گرفته است. یافته‌های مربوط به موارد مبتلا به آلزایمر خانوادگی در اوایل دهه ۱۹۹۰ منجر به شکل‌گیری فر ضیه آبشار آمیلوئید شده(شکل ۲)؛ که امروزه هنوز به شکل کمی به روز شده و طرفداران بسیاری دارد (۱۲-۱۴).

❖ داروهای سنتزی مهارکننده کولین استراز

• Donepezil (دانپزیل)

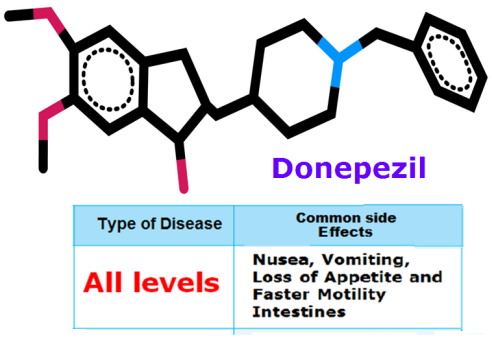
Donepezil متداول‌ترین ماده فعال است که برای درمان آلزایمر خفیف تا متو سط بیماران تجویز می شود. این دارو از گروه داروهای مهارکننده برگشت پذیرآنزیم استیل کولین استراز می‌باشد، و با مهار برگشت‌پذیر آنزیم ا ستیل کولین ا ستراز باعث افزایش مقدار ا ستیل کولین و اثرات آن در سیناپس‌های عصبی در طولانی مدت می‌شود. (شکل ۳) تقریباً ۱۰۰٪ و به‌راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند. از آنجا که نیمه عمر ماده فعال ۷۰ ساعت است، فقط یک بار در روز با دوز پنج میلی‌گرم (دوز شروع) م صرف می شود که ممکن ا ست بعد از یک ماه به ۱۰ میلی‌گرم افزایش یابد. بالاترین دوز مصرفی روزانه در حالت پیشرفته آلزایمر ۲۰ میلی‌گرم است. عوارض جانبی این دارو می‌تواند شامل تهوع، ا ستفراغ و از د ست دادن ا شتها با شد و افزایش اختلال تحرک دستگاه گوارش را به‌همراه داشته باشد. توجه شود که این دارو در بیماری انسدادی مزمن ریوی، آسم و آریتمی‌های قلبی و عوارض حاد قلبی-عروقی منع



شکل ۱- FDG-PET-CT- در بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر(a) و شخص بدون آلزایمر (b). اگرچه MR امکان مشاهده جزئیات بیشتری تغییرات در بافت نرم را فراهم می کند ، می توان با CT اسکن روند تخریب عصبی در بیمار – آتروفی پاریتوتمپورال (a) را نیز مشاهده کرد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

شکل ۲- فرضیه آبشار آمیلوئید منشأ بیماری آلزایمر را توضیح می دهد.



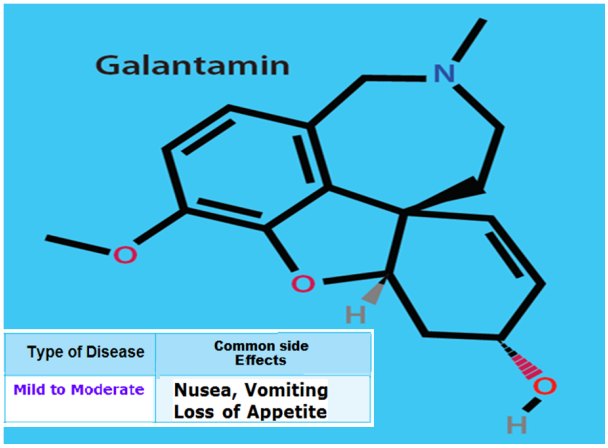
شکل ۳- دونپزیل رایج ترین ماده فعال مورد استفاده برای درمان بیماری آلزایمر با فرم خفیف تا پیشرفته از گروه مهارکننده های استیل کولین استراز برگشت پذیر

مصرف دارد (۱۸).

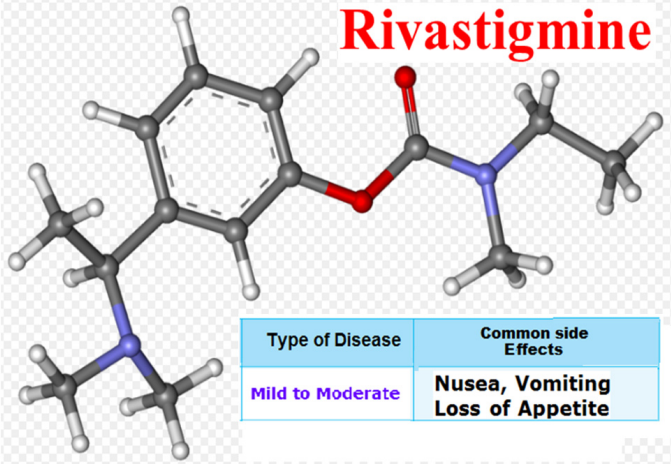
• ***Galantamin (گالانتامین)***

گالانتامین یک آلکالوئید است که برای اولین بار در گل‌ها و پیاز گونه‌های خاصی از زنگوله و گل نرگس از جنس (Galanthus، Leucojum، Lycoris و Narcissus) در پزشکی نوین در سال ۱۹۵۱ توسط پزشکان روسی معرفی شد (۱۹). اولین تولید صنعتی از منابع طبیعی گیاهی توسط دکتر پاسکوف در سال ۱۹۵۹ در بلغارستان توسعه یافت و نام این دارو را نیوالین گذاشت. همچنین بعداً آن‌ها موفق به تهیه سنتز گالانتامین شدند. گالانتامین به‌عنوان یک مهارکننده قابل برگشت کولین استراز به‌طور رقابتی می‌تواند عمل کند. همچنین این دارو یک لیگاند آلوستر یک از گیرنده‌های نیکوتینی است (شکل ۴). فراهمی زیستی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]



شکل ۴- گالانتامین یک آلکالوئید به عنوان یک مهارکننده کولین استراز برگشت پذیر رقابتی عمل می‌کند، در عین حال، یک لیگاند آلوستریک گیرنده‌های نیکوتینی نیز هست. برای درمان بیماری آلزایمر با فرم خفیف تا متوسط مورد استفاده می‌باشد.



شکل ۵- ریوا ستیگمین یک م شتق نیمه م صنوعی از فیزو ستیگمین ا ست به عنوان یک مهارکننده بوتیریل کولین ا ستراز و ا ستیل کولین ا ستراز عمل می‌کند. معمولا بیماران تحت درمان با فرم خفیف تا متوسط پیشرفته می‌باشند. یک فرم ترانس پوستی از پچ نیز به مرحله تولید رسانده شده است.

گالانتامین از ۱۰۰٪، ۸۰٪ به بالا است و تا حدی توسط آنزیم‌ها CYP2D6 و CYP3A4 در سلول‌های کبدی متابولیزه می‌شود. ۹۵٪ از طریق کلیه و بقیه از طریق مدفوع دفع می‌شود. ۷۰٪ از متابولیت‌های گالانتامین در ادرار یا فت می‌شود و ۳۰٪ گالان تامین از نظر متابولیکی تغییر نمی‌کند. گالانتامین با دوزهای مختلف از چهار میلی‌گرم تا ۲۴ میلی‌گرم در دسترس است. شایع‌ترین عوارض آن از نوع گوارشی است که عمدتاً تهوع، استفراغ و از دست دادن اشتها می‌باشد (۲۰).

- ***Rivastigmin* (ریواستیگمین)**

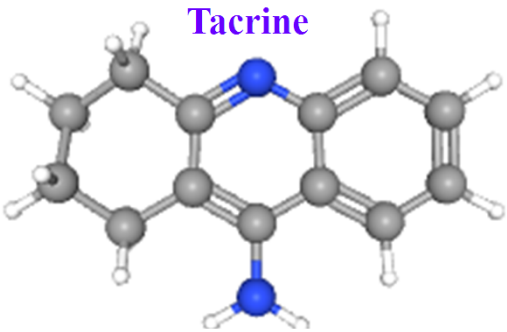
داروی نیمه سنتزی ریواستیگمین مشتق از فیزوستیگمین می‌باشد که در دهه ۱۹۹۰ در دانشگاه عبری اورشلیم توسعه یافت. این دارو به‌عنوان یک مهارکننده بوتیریل کولین استراز و همچنین استیل کولین استراز عمل می‌کند. از طریق کبد متابولیزه و از طریق ادرار دفع می‌شود. به‌صورت قرص خوراکی و شربت مایع به بازار عر ضه می شود (شکل ۵). در سال ۲۰۰۷ یک فرم ترانس پوستی از پچ را نیز به مرحله تولید ر سانده شده ا ست. تا به امروز، با این دارو بیش از هفت میلیون بیمار آلزایمری از فرم خفیف تا متوسط پیشرفته تحت درمان قرار گرفته‌اند. این نتایج اثرات درمانی ریوا ستگمین در مقایسه با اثرات سایر داروهای مهارکننده استیل کولین استراز (دونپزیل و تاکرین) بوده است. شایع‌ترین عوارض جانبی آن تهوع و استفراغ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

اســـت. در تحقیقی که مربوط به ســـال ۲۰۰۶ اســـت، دوزهای خوراکی ریواستیگمین (۱۲ میلی‌گرم در روز) با پچ ترانس در مال (۹/۵ میلی‌گرم در روز) در بیمـاران مقایسه شد و محققان متوجه شدند که هر دو دوز اثر دارویی قابل مقایســـه‌ای را ارائه می‌دهد و دارای عوارض ناخواســـته اختلالات گوارشـــی نامطلوب می‌باشـــند. اختلالات گوارشـی دوز ترانس درمال فقط یک سـوم در مقایسه با فرم خوراکی ریواستیگمین می‌باشد (۲۱).

• *Takrin (تاکرین)*

تاکرین قدیمی‌ترین مهارکننده کولین استراز است که مجوز بازاریابی برای درمان آلزایمر را گرفته است و برای اولین بار به‌عنوان یک ضـــد عفونی‌کننده داخل وریدی توسط دکتر آدرین آلبرت از دانشگاه سیدنی سنتز شد. ســـامرز در مســـتندات بحث برانگیز خود اثرات درمان با این دارو را در بیماران مبتلا به زوال عقل (آلزایمر) گزارش کرد (۲۲) (شکل ۶). همچنین این دارو به‌عنوان یک بازدارنده هیســـتامین N-Methyltransferase عمل می‌کند. با توجه به اثر نســـبتاً ضـــعیف و بالاتر از همه با توجه به نارســـایی کبدی، اخیراً با ســـایر داروها مانند مهارکننده‌های کولین اســـتراز (به‌خصـــوص دونپزیل) جایگزین شده است. تاکرین به صورت خوراکی از ۳٪ تا ۳۵٪ فراهمی زیســـتی را نشـــان می‌دهد، توســـط آنزیم CYP1A2متـابولیزه و از طریق ادرار دفع می‌شـــود/. واضح‌ترین عوارض جانبی تهوع، ترشح بزاق و استفراغ است. یک عارضه جدید جانبی دیگر و نادر آن سمیت کبدی می‌باشـــد (۲۳). تاکرین در ایران در دســـترس نیست.



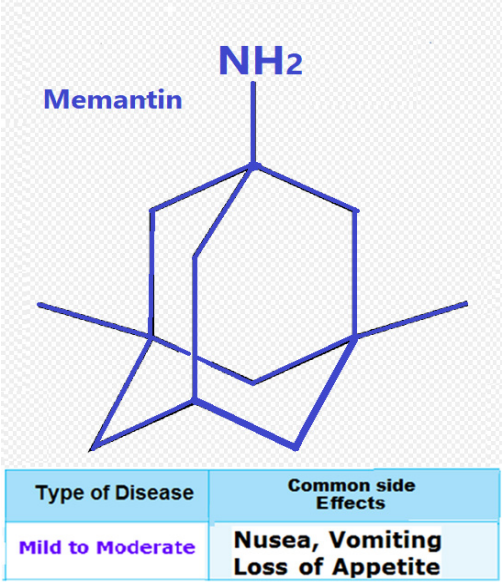
Type of Disease	Common side Effects
Mild to Moderate	Damage Liver Cells

شـــکل ۶- تاکرین تاکرین قدیمی ترین مهارکننده کولین اســـتراز با اثر مرکزی است. همچنین به عنوان یک مهارکننده N-methyltransferase هیستامین عمل می کند، با توجه به اثر نسبتا ضعیف آن و به خصوص به دلیل احتمال آسیب کبدی، مصرف آن محدود است .

آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA

• *Memantin (ممانتین)*

ممانتین به گروه جدیدتری از داروها علیه بیماری آلزایمر تعلق دارد که به‌عنوان آنتاگونیســـت گیرنده‌های گلوتامین بر نوع NMDA عمل می‌کنند(شکل ۷). اسید گلوتامیک یک مبدل ســـیگنال‌های (میانجی) بیولوژیکی مهم در سلول‌های عصبی است، اما بسیار مهم‌تر از آن غلظت مطلوب اســـت. از نظر فیزیولوژیکی مقدار دوز کم داروی گلوتامات و یا بیش از حد آن، اثرات نورون‌ها را از



Type of Disease	Common side Effects
Mild to Moderate	Nusea, Vomiting Loss of Appetite

شـــکل ۷- ممانتین یک آنتاگونیســـت گیرنده NMDA غیر رقابتی اســـت و همچنین آنتاگونیســـت گیرنده HT3.5. برای درمان بیماران آلزایمری در حد متوسط تا شدید تجویز می‌شود.

طریق جذب یون‌های کلســـیم کاهش می‌دهد. تحریک بیش از حد گیرنده‌های NMDA منجر به غلظت بیش از حد یون‌های کلسیم در سلول‌های عصبی می‌شود که به نوبه خود آپوپتوز را فعال می‌کند. ممانتین یک آنتاگونیســـت گیرنده NMDA غیر رقابتی اســـت و همچنین آنتاگونیســـت گیرنده HT3.5. ممانتین از اوایل ســـال ۱۹۶۸ در آزمایشـــگاه‌های الی لیلی (Eli Lilly)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

سنتز شد و سه دهه بعد مجوز بازاریابی برای درمان بیماران آلزایمری در حد متوسط تا شدید را به‌دست آورد. ممانتین سطح تمرکز، حافظه و توانایی انجام کارهای اساسی را افزایش می‌دهد و در دوز روزانه ۱۰ میلی‌گرم، همراه با دونپزیل پیشرفت بیماری آلزایمر متوسط تا شدید را کمی کاهش می‌دهد. با توجه به عوارض جانبی ممانتین، بیماران اغلب از سردرد، یبوست و سردرگمی (۲۴) شکایت دارند.

❖ مکمل‌های دارویی با منشاء طبیعی

• Vitamin-E

در مورد استفاده از ویتامین E در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نظر متخصصین بحث برانگیز است. تنها در یک مطالعه بالینی که در آن بیماران IU ۲۰۰۰ واحد از ویتامین E در روز به‌مدت طولانی مصرف می‌کردند، نشان داده شد که پیشرفت بیماری کندتر بود و در درمان‌های مراقبتی و یا پیش‌گیری با استفاده از ویتامین E تأثیری در بهبود بیماری آلزایمر نداشته است. در یک مطالعه مروری Cochrane، محققین دریافتند که دوزهای روزانه ویتامین E با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در مدت زمان طولانی نه تنها در بیماران آلزایمری بلکه در همه افراد مطالعه آن‌ها، طول عمر را کاهش می‌دهد (۲۵). بنابراین ویتامین E به‌عنوان یک درمان کمکی برای بیماری آلزایمر توصیه نمی‌شود.

• Ginkgo Biloba (جینکو بیلوبا)

از عصاره برگ جینکو بیلوبا دهه‌ها برای بهبود حافظه و توانایی یادگیری و احتمالاً برای بهبود گردش خون استفاده شده است. علی‌رغم شناخت مکانیسم‌های مختلف اثرات دارویی عصاره جینکو بیلوبا مانند: آزادسازی آزادکننده محرک اکسید نیتریک (NO)، عامل آرامش بخش اندوتلیوم (EDRF)، پروستاگلاندین‌ها (PGI2)، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، اثر ضد عامل فعال‌کننده پلاکت و جذب آمین‌های بیوژنیک، همواره در مطالعات بالینی برای اثرات مثبت درمانی عصاره جینکو در بیماری آلزایمری هنوز جای سوال وجود دارد. در مطالعه‌ای که شامل ۲۳۶ بیمار با شکل خفیف تا متوسط آلزایمر بود، از نظر آماری نتایج قابل توجه‌ای در خصوص بهبود عملکرد فعالیت‌های روزمره و همچنین توانایی‌های شناختی مشاهده شد (۲۶) اما در یک مطالعه گسترده بالینی که شامل ۲۸۵۴ بیمار بود، مشاهده شد که مصرف طولانی مدت عصاره برگ استاندارد جینکو پیشرفت بیماری آلزایمر را کاهش نمی‌دهد و و اخیراً نتایج این تحقیق در یکی از معتبرترین مجلات علمی (Neurology Lancet) منتشر شده است (۲۷).

• Resveratrol &Epigalokatehin Galat (اپیگالوکاتهین گالات و رسوراترول)

اپیگالو کاتهین گالات (EGCG) مهم‌ترین کاتچین است که در برگ‌های چای سبز (Camellia Sinensis L) یافت می‌شود. اثرات دارویی این آنتی‌اکسیدان قدرتمند در مطالعات علمی زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه‌بر فعالیت ضد سرطانی و ضد توموری، قابلیت تعدیل فعالیت سیستم ایمنی نیز برای آن بیان شده است.

همچنین تصور می‌شود که اپیگالوکاتهین گالات باعث کاهش تشکیل الیگومرهای سمی آمیلوئید می‌شود.

همچنین رسوراترول (Resveratrol) به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان جدا شده از پوسته انگور قرمز (Vitis Vinifera L.) می‌باشد که اثرات دارویی مشابهی را نشان می‌دهد.

ساختار هر دو این ترکیبات که می‌توانند عوامل پاتولوژیک در توسعه بیماری آلزایمر باشد، شباهت‌هایی نزدیک به هم دارند. محققان دانشگاه لیدز با تأیید مشاهدات محققان قبلی نشان دادند که رسوراترول و EGCG ساختار فیبریلار الیگومرهای آمیلوئید را باز سازی می‌کنند و هر دو منجر به تشکیل الیگومرهای پروتئین آمیلوئید، غیر فیبریلار می شوند که به‌طور قابل توجهی کمتر به سلول‌های مغزی آسیب می‌رسانند (۲۸ و ۲۹).

• Docosahexaenoic (DHA) (دوکوزاهگزانوئیک)

این اسید در روغن ماهی یافت می‌شود. روغن ماهی حاوی ۵ تا ۱۰٪ دوکوزاهگزانوئیک است و در واقع منشاء آن جلبک‌ها می‌باشند، جایی که از طریق زنجیره غذایی در ماهی جمع می شود DHA متداول‌ترین اسید چرب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

غیراشباع امگا ۳ در مغز انسان است، زیرا ۴۰٪ از کل اسیدهای چرب اشباع نشده را نشان می‌دهد و در شبکیه تا ۶۰٪ نشان داده شده است. DHA جزء اساسی غشاء پلاسمای عصبی می‌باشد. در یک مطالعه تصادفی که توسط محققان دانشگاه کارولینا برروی ۱۷۴ بیمار انجام شد. مطالعات نشان می‌دهد که در گروهی از بیمارانی که مبتلا به آلزایمر پیشرفته بوده‌اند و روزانه ۱/۷ گرم دوز DHA دریافت نموده‌اند اثرات معناداری در درمان بیماری نداشته‌اند، ولی در گروهی از بیماران که در مراحل اولیه مبتلا به آلزایمر بوده‌اند اثرات درمانی معناداری مشاهده شد (۳۰). نتایج مشابهی توسط محققان در یک مطالعه بالینی گسترده که علاوه‌بر اسید ایکوزاپنتانوئیک (DHA) حاوی روغن ماهی است، به دست آمده است. این مطالعه در ژورنال JAMAمنتشر شده است (۳۱). در یک پژوهشی نشان داده شد که اگر به ماده DHA یک ماده افزودنی دیگری به نام Eicosapentaenoic ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) اضافه شود این ترکیب دارویی تأثیرات مفید و معناداری در مراحل اولیه بیماران آلزایمری در پیش‌گیری و درمان آن خواهد داشت.

- ***Curcumin (کورکومین)***

کورکومین ماده مؤثری است که در ریشه زردچوبه یافت می‌شود. محتوای (Curcuma longa، Zingibeaceae) در ریزوم‌های خشک شده از ۴ تا ۸/۶ ٪ متغیر است. پودر زردچوبه هزاران سال است که در غذاهای هندی و تایلندی استفاده می‌شود، با سایر ادویه‌جات مخلوط می شود و یک درمان طبیعی است. در داروهای مکمل آیورودا بسیار ارزشمند است. کورکومین دارای اثر ضد التهابی و پیش‌گیری در جلوگیری از پیشرفت سرطان روده بزرگ است. در بیشتر مطالعات مقایسه‌ای مشاهده شده است که میزان کمتری از بیماری آلزایمر (۴/۴ برابر کمتر) را در گروه سنی ۷۰ تا ۷۹ سال در هند نسبت به همان گروه سنی بیماران در ایالات متحده نشان می‌دهد. آن‌ها دریافتند که افراد مسنی که به‌طور منظم یا حداقل گه‌گاه از زردچوبه به شکل سس کاری استفاده می‌کنند، نوعاً بهتر از کسانی هستند که هرگز زردچوبه را مصرف نمی‌کنند و تست MMSE (Mini–Mental State Examination) را کامل می‌کنند. چندین فرضیه در مورد عمل‌کرد کورکومین مطرح شده است که ماکروفاژهای فعال شده توسط کورکومین، پلاک‌های آمیلوئید را سریع‌تر و به میزان بیشتری حذف می‌کنند. همچنین تصور می‌شود که کورکومین فرآیندهای التهابی مرتبط با سلول‌های گلیا را کاهش می‌دهد و با مهار COX-2 سیکلوکسیژناز و کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی به‌عنوان یک ضد التهاب سیستمیک عمل می‌کند (۳۲).

❖ داروهای جدید در حال توسعه

- ***(Nitromemantin) نیترومماننتانین***

به‌دلیل تعداد زیاد بیماران مبتلا به آلزایمر ما در حال حاضر مواد فعال نسبتاً کمی در سراسر جهان در دسترس داریم و این‌ها نیز داروهایی هستند که سال‌ها پیش معرفی شده‌اند؛ بنابراین محققان به شدت به‌دنبال مواد فعال جدید با منشاء طبیعی برای درمان این بیماری هستند. بنابراین، محققان مؤسسه تحقیقات پزشکی سانفورد- برنهام (Sanford-Burnham Medical Research) نیترومماننتانین، مولکول ممانتانین را که با گروه نیترو تکمیل شده را تولید کرده‌اند. بعد از نه سال مطالعات نشان داده است که پس از چند هفته مصرف نیترومماننتانین، سیناپس‌ها دوباره فعال می‌شوند و منجر به هدایت عصبی می شوند. این همان مکانیسم مولکولی است که محققان قبلاً آن را در خصوص ممانتاین Memantine کشف کرده بودند، فعالیتی که بر اساس آن این گروه در سال ۲۰۰۳ توسط FDA ثبت ماده فعال را تصویب نمودند. نیترومماننتاین نیز میزان اسید گلوتامیک را به‌طور مؤثر تنظیم می‌کند و به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع (N-methyl-D-aspartate) گیرنده های NMDA عمل می‌کند. در حال حاضر مطالعه بالینی فاز یک آن در حال انجام است و در یک مطالعه بالینی فشرده عملکرد نیترومماننتاین برای کاربرد درمانی آن در بیماران آلزایمری درجه خفیف تا پیشرفته در حال آماده سازی می‌باشد (۳۲).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

• ***MW108***

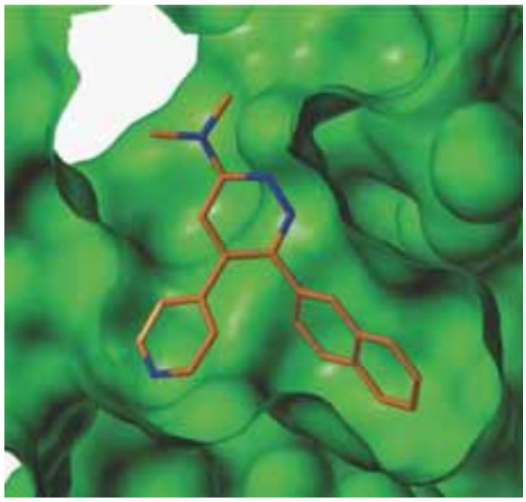
MW108، ترکیب شیمیایی N (N- 6 -dimethyl- (نفتالین-۲-ایل) -۵- (پیریدین-۴-یل) پیریدازین-۳-آمین) (N, N-dimethyl-6- (naphthalen-2-yl) -5- (pyridine-4-yl) pyridazin-3-amine) ترکیبی است که اخیراً سنتز شده است و به‌عنوان یک بازدارنده p38 α MAP کیناز عمل می‌کند(شکل ۸). در ژوئن ۲۰۱۳، تیمی از محققان نتیجه یک نظرسنجی دو ساله را در مجله PLOS One منتشر کردند، آن‌ها با مهار عملکرد آنزیم p38 α MAPK کیناز متوجه می‌شوند که می‌توانند عملکرد اساسی سیناپس را بازیابی کنند و در نتیجه پیشرفت اختلال عملکرد شناختی در بیماری آلزایمر را کاهش دهند (۳۴).

MW108 تنها یکی از مجموعه مولکول‌های سنتز با وزن مولکولی کم است که توسط تیم تحقیق سنتز شده است. در شکل یک ساختار بلوری ساختار بین مهار MW108 و P38 α MAPK کیناز آنزیم نشان داده شده است.

• ***Monoclonal Antibodies Against Beta Amyloid***

علی‌رغم شناخت و آگاهی به منشاء و چگونگی علائم بیماری، در حال حاضر دو مورد تحقیقات در خصوص مولکول‌های پروتئینی "مقصر" و عامل پیشرفت بیماری آلزایمر (آمیلوئید بتا و پروتئین تاو) در جریان می‌باشد.

با توجه به هدفمند شدن چرخه تولید داروهای نوترکیب در بیماران آلزایمری، چندین شرکت دارویی وجود دارد که به‌طور فعال آنتی بادی های مونوکلونال علیه قسمت‌های مختلف آمیلوئید بتا تولید می‌کنند و در دهه اخیر دو نوع ماده بیولوژیکی بیماری آلزایمر تولید کرده‌اند. سنتز بخشی از زنجیره پروتئین آمیلوئید و نیز پروتئین تاو به‌عنوان یک آنتی‌ژن، که می‌توانند در بیماران آلزایمری باعث فعال شدن سیستم ایمن شده و به‌عنوان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مانع از تشکیل و یا شکل‌گیری پروتئین آمیلوئید یا پروتئین تاو در آن‌ها شوند. مصرف این آنتی‌ژن‌ها در مدل‌های حیوانی و انسانی نیز با موفقیت انجام شده است و به خوبی ثابت شده است که می‌توانند باعث ایمن‌سازی فعال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه قسمتی از ساختار



شکل ۸- ساختار کریستالی مجتمع بین MW108 ، مولکول و محل فعال p38 α MAPK کیناز

مولکولی پروتئین آمیلوئید و یا پروتئین تاو بشوند اما با توجه به نتایج ادامه مطالعات در فاز بالینی به بروز بیماری مننژوانسفاتیتیک (Meningoencephatitic)، که در ۶٪ از افراد حجم نمونه رخ داده بود، داروی مورد تحقیق AN1792 از مطالعات بالینی خارج شد. در حال حاضر برخی شرکت‌های نوآورانه دارویی در حال تولید آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه قسمت‌های مختلف بتا آمیلوئید هستند. در مرحله بالینی مرحله III آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی شده (Solanezumab Bapinezumab) علیه ترمینال N و قسمت مرکزی بتا آمیلوئید و آنتی بادی مونوکلونال PF04360365 علیه قسمت کربوکسیل بتا آمیلوئید کارگردانی می‌کنند (Peptida 1-40). اخیراً به گروه داروهای مونوکلونال نیز آنتی‌بادی‌های (Gantenerumab)، اولین آنتی‌بادی انسانی اضافه و مورد تحقیق واقع شد. این آنتی‌بادی منوکلونال نیز علیه بتا آمیلوئید برنامه‌ریزی شده است. مراحل اولیه از آزمایش های بالینی نیز آنتی بادی های Fasinumab، Fulranumab، Atinumab، Crenezumab، Ozanezumab، Ponezumab و Tanezumab هستند. آخرین یافته‌ها و نتایج از مراکز علمی تحقیقاتی (NeuroMedicine) نشان می‌دهد، با توجه به مکانیزم وعملکرد داروهای آنتی‌بادی منوکلونال هیچ انتظاری نمی‌توان از درمان کامل بیماری آلزایمر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

تو سط این د سته از داروها وجود دا شته با شد و کاهش بتـا پلاکـتهـای آمیلوئیـد بـهطور قـابـل توجهی بر پیش‌گیری و کاهش توانایی‌های شـناختی، عملکردی و رفتاری در بیماران آلزایمری تأثیر گذار نمی‌باشـد (۳۵-۳۷).

❖ تداخلات دارویی با سایر داروها

مهارکننده‌های کولین ا ستراز منجمله (Rivastigmin، Donezepil، Galantamin) مانع ه یدرولیز اسـت یل کولین می‌شـود. اثر تقویت شـده اسـتیل کولین باعث ایجاد انقباض در نایژه‌ها، افزایش ترشـحات و اسـپاسـم برونش می‌شـود. درمان با مهارکننده‌های کولین اسـتراز باید در بیماران با اختلال عملکرد تنفسی، سابقه آسم یا بیماری ا سدادی ریوی با احتیاط انجام شود. نظارت بر عملکرد تنفسـی هنگام شـروع و تنظیم دوز توصـیه می‌شـود. اسـتفاده از آتروپین همراه با قطع مهارکننده کولین ا ستراز ممکن ا ست برای ناراحتی جدی تنف سی مورد نیاز باشـد (۴۰-۳۸). اسـتفاده از مهارکننده‌های کـولـیـن اسـتـراز مـنـجـمـلـه (Rivastigmin,Donezepil,Galantamin) بـا ا فزا یش ترشح اسید معده و انقباضات معده همراه است. درمان با مهارکننده‌های کولین اسـتراز باید در بیماران مبتلا به زخم معده با احتیاط انجام شـود. داروهای مهارکننده کولین اسـتراز من جمله (Rivastigmin, Donezepil, Galantamin) در بیماران مبتلا به پارکینسـون باید با احتیاط ا ستفاده شود. برخی از این داروها ممکن ا ست در این بیماران منع مصـرف داشـته باشـند (به اطلاعات خاص تجویز مراجعه کنید). علائم بیماری پارکینسـون ممکن است با افزایش فعالیت کولینرژیک تشدید شود و باید به مراقبین و بیماران توصـیه شـود (۴۳-۴۱). مهـار کـنـنـده‌هـای کـو ل ین اسـ ـ ـ ـ تراز م ـ ن ج ـ ملـه (Rivastigmin,Donezepil,Galantamin) با تشـنج و لرزش همراه بوده‌اند. در مان با مهارکننده های کولین اسـتراز باید در بیماران مبتلا به اختلالات تشـنج با احتیاط انجام شـود (۴۶-۴۴). مهارکننده های کولین اسـ ـ ـ ـ تراز من ج ـ ملـه Donezepil, Rivastigmin, Galantamin بـهدلیـل عملکرد دارویی می‌تواننـد اثر واگوتونیک بر روی غدد سینوسی و دهلیزی بطنی ایجاد کنند که باعث برادی کاردی یا انسـداد قلب می‌شـوند. درمان با مهارکننده‌های کولین ا ستراز باید با احتیاط در بیمـاران مبتلا بـه برادی کـاردی قبلی یـا اختلالات زمی نه‌ای در هدا یت ق لب ا نجام شـود. اپیزود های سـینکوپال در بیماران با و بدون ناهنجاری‌های قلبی گزارش شده است. از آتروپین ممکن است برای معکوس کردن برادی کاردی تولید شـده توسـط مهارکننده‌های کولین استراز استفاده شود (۴۹-۴۷)

- ***Tramadol***

ترامادول (Tramadol) به‌ندرت ممکن اسـت باعث تشنج شود ولی ترکیب آن با سایر داروها می‌تواند باعث تشـنج شـود. اسـتفاده از مهارکننده‌های کولین اسـتراز (Rivastigmin، Donepezil،Galantamin) ممکن ا ست این خطر را افزایش د هد. تجویز این دارو به‌خصـوص برای بیمارانی که دچارتشـنج و لرزش هسـتند می‌تواند خطرناک باشـد و تداخل از نوع Major می‌باشـد (۵۰-۵۲).

- ***Bupropion***

بوپروپیون به‌ندرت ممکن ا ست باعث تشنج شود ولی تـرکـیـب آن بـا سـایـر داروهـا مـانـنـد (Rivastigmin، Donepezil،Galantamin) مـی‌تـوانـد باعث تشـنج شـود و ممکن اسـت این خطر را افزایش دهد. تداخل از نوع Major می‌باشـد. در شـرایط کهولت سـن و اعتیاد به مشـروبات الکلی یا ترک مواد مخدر، سابقه ت شنج یا بیماری سی ستم ع صبی مرکزی مانند تومور مغزی یا ضربه به سر، می‌تواند حساسیت بیشتری به وجود آورد (۵۳ و ۵۴).

- ***Metrizamide & Iopamidol & Iohexol***

قبل از انجام هرگونه روش تصـویربرداری که ممکن است تزریق‌دار و به ستون فقرات به‌صورت مستقیم و یا غیرمستقیم با شد، تزریق (Metrizamide, Iopamidol, Iohexol) می‌تواند گاهی اوقات باعث تشنج شود و اگر بیمار نیز هم زمان از داروهای دیگری که می‌تواند باعث تشـ ـ ـ نج شـ ـ ـ ود مـا نـنـد (Donepezil،Galantamin، Rivastigmin) ا ستفاده می‌کند، این خطر ممکن ا ست افزایش یابد. اگر بیمار کهولت سـن، اعتیاد به مشـروبات

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

الکلی، در حال ترک مواد مخدر، تشنج و یا بیماری در سیستم عصبی مرکزی مانند تومور مغزی یا ضربه به سر داشته باشد، حساسیت به دارو می‌تواند تشدید شود و تداخل از نوع Major می‌باشد (۵۷-۵۵).

• ***Siponimod & Ozanimod***

اوزانیمود و سیپونیمود (Ozanimod و Siponimod) داروهای تعدیل‌کننده سیستم ایمنی برای درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس (RMS) است که شامل سندرم جدا شده از نظر بالینی، بیماری عود کننده، بهبودی و بیماری پیش‌رونده ثانویه فعال در بزرگسالان است. این داروها به‌عنوان آگونیست گیرنده اسفنگوزین-۱- فسفات (S1P) در عمل باعث می‌شوند که لنفوسیت‌ها را ازاندام‌های لنفاوی محیطی جدا کرده و از محل التهاب آن ها دور کنند. استفاده از اوزانیمو (Ozanimod) با مهارکننده‌های کولین استراز مانند (Rivastigmin، Donepezil،Galantamin) می‌تواند خطر یک ریتم نامنظم قلب را افزایش دهد که ممکن است جدی باشد و به‌طور بالقوه تهدیدکننده زندگی باشد، اگر چه یک اثر جانبی نسبتاً نادر است. در صورت ابتلا به بیماری قلبی به نام سندرم مادرزادی طولانی مدت QT، سایر بیماری های قلبی، ناهنجاری های هدایت یا اختلالات الکترولیتی به‌عنوان مثال، از دست دادن منیزیم یا پتاسیم به‌دلیل اسهال یا استفراغ شدید یا طولانی مدت ممکن است حساسیت بیشتری بوجود آورد (۵۸ و ۵۹) و می‌توانند باعث کاهش بیش از حد ضربان قلب شما شود که می‌تواند منجر به عوارض قلبی جدی یا تهدید کننده زندگی شود. به احتمال زیاد این اتفاق در طی ۵ تا ۶ روز پس از شروع درمان با Siponimod رخ می‌دهد (۶۰).

• ***Memantin (ممانتین)***

ممانتین باید در بیماران با اختلال شدید کبدی با احتیاط مصرف شود و کاهش دوز توصیه می شود. در بیماران با اختلال کبدی خفیف یا متوسط هیچ تنظیم دوز لازم نیست. درمان با ممانتین در بیماری‌هایی که pH ادرار را افزایش می‌دهد مانند اسیدوز توبولی کلیه یا عفونت‌های شدید دستگاه ادراری، با احتیاط استفاده شود. علاوه بر این، ممانتین باید در بیماران با نقص شدید کلیه با احتیاط مصرف شود و کاهش دوز توصیه می شود. در بیماران با اختلال کلیوی خفیف یا متوسط هیچ تنظیم دوز لازم نیست.

• ***Ginkgo Biloba (جینکو بیلوبا)***

برخی از ترکیبات جینکو بیلوبا باعث تشنج شده‌اند و ترکیب آن‌ها با سایر داروهایی که می‌توانند باعث تشنج نیز شوند مانند (Galantamin، Donepezil، Rivastigmin) ممکن است این خطر را افزایش دهد. این خطر بالقوه کاهش آستانه تشنج ممکن است با بعضی از داروها مانند: مهارکنندگان انتخاب مجدد سروتونین (داروهای ضد افسردگی SSRI یا آنورکتیک) ، مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز، عوامل نورولپتیک، محیط‌های سیستم عصبی اصلی، مواد مخدر داروهای مسکن، داروهای سه حلقه‌ای افسردگی و سایر ترکیب سه حلقه‌ای (مانند سیکلوبنزاپرین، فنوتیازین ها)، کاربا‌پنم‌ها، عوامل کلینیکی، فلوئوروکینولون‌ها، اینفرفرون ها، کلروکین، مفلوکین، لیندان، تئوفیلین و سایر داروهای ضد پزشکی دیگر ایجاد شود (۶۱ و ۶۲). همچنین تداخلات (Ginkgo Biloba) با آنتی‌بیوتیک هایی مانند (سیپروفلوکساسین و لووفلوکساسین) می‌تواند باعث تشنج و خطر باشد. تجویز (Ginkgo Biloba) با آسپرین و وافارین می‌تواند خطر خونریزی را افزایش دهد (۶۵-۶۳). موضوعی تداخلات دارویی باید در مصرف تمام مکمل‌های گیاهی و شیمیایی در نظر گرفته شود. اگر این موضوع نادیده گرفته شود برای سلامتی مشکلاتی به وجود خواهد آمد که در برخی دیگر از موارد خطر مرگ نیز وجود دارد.

• ***Epigallocatechin Galat & Resveratrol***

ترکیبات حاوی (Epigalokatehin Galat) اپیگالوکاتهین گالات مانند چای سبز می‌توانند با داروهای مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز، داروهای ضدبارداری خوراکی، سایمتیدین، وراپامیل، فلوکونازول، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و انوکسوپارین تداخل داشته باشد، و نیز اثرات وارفارین را کاهش می‌دهد. رسوراترول (Resveratrol) که یک ترکیب پلی‌فنولیک از فتالاکسین (۳،۵،۵- تری هیدروکسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

اتیلن) است و منابع آن شامل انگور قرمز، کشمش قرمز، شراب قرمز، سرکه قرمز، تمشک، شکلات تلخ و ... است. عوارض جانبی آن در دوران بارداری، اگر به‌عنوان مکمل مصرف شود، می‌تواند مشکلات عمده‌ای در پانکراس جنین ایجاد کند.

نتیجه‌گیری

مدل‌های سلولی و حیوانی سهم مهمی در درک دقیق‌تری از مکانیزم‌های تخریب عصبی و مطالعه پاتوژنز AD دارند. این فرض غالب که Aβ نقشی اساسی در شروع و پیشرفت بیماری دارد، مفهوم AD را ساده کرده و سنتز ترکیبات را با تأثیر بالقوه در روند آن تسهیل کرده است. با این حال، این رویکرد تقلیل گرایانه در تحقیقات AD هنوز نتایج مطلوبی نداشته است. علی‌رغم این واقعیت که اکنون ترکیباتی داریم که از تشکیل Aβ در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند و آسیب شناسی Aβ و حتی اختلالات حافظه را در حیوانات از بین می‌برد، هیچ یک از آن ترکیبات در مطالعات بالینی اثر مورد انتظار را ندارند. شناخت و استفاده از نشانگرهای جدید بیولوژیکی AD امکان بهبود برنامه‌ریزی آزمایش‌های بالینی را فراهم می‌کند، زیرا آن‌ها نه تنها می‌توانند به‌عنوان ابزاری برای تشخیص جامعه بیماران (مرحله اولیه بیماری با شواهد یک روند پاتوفیزیولوژیک)، بلکه به‌عنوان شاخص‌های جایگزین برای درمان بیماری مورد استفاده قرار گیرند. از طرف دیگر، ممکن است لازم باشد بیشتر از پیچیدگی سیستم طبیعی آگاهی داشته و به‌طور هم زمان بر روی چندین مکانیسم هدف خود را متمرکز کنیم. بنابراین، ما هنوز در مرحله جستجو برای جایگزین فرضیه (ساده) در مورد علل این بیماری هستیم، آن هم در زمانی که به فوریت نیازمند داروی مناسب برای مقابله با بار اجتماعی و اقتصادی رو به رشد این بیماری هستیم.

References

1. Karantzoulis S, Galvin JE. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. Expert Rev Neurother. 2011;11(11):1579–1591.
2. Ubhi K, Masliah E. Alzheimer's disease: recent advances and future perspectives. J Alzheimer's Dis. 2013;33 Suppl 1:S185–94.
3. Di Luca M, Baker M, Corradetti R et al. Consensus document on European brain research. Eur J Neurosci. 2011;33:768–818.
4. Alzheimer's A. About one of the most important research processes of the heart. Neurol Central Sheet. 1906;23:1129–36.
5. Fjell AM, Walhovd KB. Neuroimaging results impose new views on Alzheimer's disease the role of Amyloid revised. Mol Neurobiol. 2012;45:153–72.
6. Dickson DW. The pathogenesis of senile plaques. J Neuropathol Exp Neurol. 1997;56:321-39.
7. LaFerla FM, Green KN, Oddo S. Intracellular Amyloid-beta in Alzheimer's disease. Nature Rev Neurosci. 2007;8:499–509.
8. Braak H, Del Tredici K. Evolutional aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. J Alzheimer's Dis. 2013;33 Suppl 1:S155–61.
9. Pimplikar SW. Reassessing the Amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol. 2009;41:1261–8.
10. Bresjanac M, Bunc M, Črne-Finderle N, Grubič Z, Kamrič L Kordaš M, Pavlin R, Ribarič S, Sket D, Sketelj J, Šuput D, Zorec R, Živin M. Selected Chapters from Pathological Physiology. University of Ljubljana, Faculty of Medicine. Ljubljana 2001.
11. Popovič M, Gazič B. Proteinopathy - diseases of deposition of incorrectly folded proteins. Med Razgl. 2008;47:391–402.
12. Mullane K, Williams M. Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the Amyloid hypothesisbut what lies beyond? Biochem Pharmacol. 2013;85:289–305.
13. Reitz C. Alzheimer's disease and the Amyloid cascade hypothesis: a critical review. Int J Alzheimer's Dis. 2012;2012.
14. Haass C. Initiation and propagation of neurodegeneration. Nature Med. 2010;16:1201–4.
15. Kayed R, Lasagna-Reeves CA. Molecular mechanisms of Amyloid oligomers toxicity. J Alzheimer's Dis. 2013;33 Suppl 1:S67–78.
16. Dong S, Duan Y, Hu Y, Zhao Z. Advances in the pathogenesis of Alzheimer's disease: a re-evaluation of Amyloid cascade hypothesis. Transl Neurodegen. 2012;1:18.
17. Kogoj A, Žmuc-Veranič L. Dileme pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. Zdrav Vestn. 2006;75:469-74.
18. Rojas-Fernandez CH. Successful use of Donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. Ann Pharmacother. 2001;35:202-205.
19. Mashkovsky MD, Kruglikova-Lvova RP. On the pharmacology of a new alkaloid Galantamine.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

Farmakologia Toxicologia. 1951;14:27-30.
20. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 2000;60:1095-1122.
21. Kogoj A, Žmuc-Veranič L. Dileme pri zdravljenju Alzheimerjeve bolezni. Zdrav Vestn. 2006;75:469-7.
22. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer's disease: a meta-analysis of the tacrine trials. JAMA. 1998;280:1777-1782.
23. Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia. Biol Psychiatry. 1981;16:95-98.
24. Johansson C, Ballard C, Hansson O, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label tretament. Int J Geriat Psych. 2011;26:206-213.
25. Finkel SI. Effects of Rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzhemier's disease. Clin Ther. 2004;26:980-990.
26. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dallal D et al. Meta Analysis: High dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142:37-46.
27. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11:851-859.
28. Mishra S, Paslanivelu K . The effect of curcumin on Alzheimer's disease: an overview. Ann Indian Acad Neurol. 2008;11:13-19.
29. Rushworth JV, Griffiths HH, Watt NT et al. Prion proteinmediated toxicity of Amyloid-beta oligomers requires lipid rafts and the transmembrane LRP1. J Biol Chem. 2013;288:8935- 8951.
30. Bieschke J, Russ J, Friedrich RP, et al. EGCG remodels mature alpha-synuclein and Amyloid –beta fibrils and reduces cellular toxicity. Proc Natl Acad sci USA. 2017:7710-7715.
31. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. Arch Neurol. 2006;63:1402-1408.
32. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. JAMA. 2010;304:1903-1911.
33. Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X, et al. Aβ induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. Proc Natl Acad Sci U SA. 2013;110:2518-27.
34. Watterson DM, Grum-Tokars VL, Roy SM e tal. Development of novel in vivo probes to address CNS protein kinase involvement in synaptic dysfunction. PloS One. 2013;8:e66226.
35. Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, et al. Bapinezumab: anti – beta-amiloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. Immunotherapy. 2010;2:767-782.
36. Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B . Gantenerumab for the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Biol Ther. 2012;12:1077- 1086.
37. Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: from anti-beta-Amyloid to tau-based immunization strategies. Immunotherapy. 2012;4:213-238.
38. Bon J, Koritnik B, Bresjanac, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. Zdr Vestn. 2013;82:164-175.
39. Albert A. The Acridines: Their Preparation, Physical, Chemical, and Biological Properties and Uses. London, Edward Arnold & Co, 1951.
40. Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in the treatment of Alzheimer-like dementia. Biol Psychiatry. 1981;16:95-98.
41. Product information. Phospholine iodide (iodide echothiophate). Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
42. Information about products. Humorsol Ophthalmic Solution (Democarium Bromide Ophthalmology). Merck & Co, Inc, West Point, PA.
43. Product information. Eserine (Physostigmine Ophthalmology). Ophthalmology Ciba Vision, Duluth, GA.
44. Product information. Prostigman (neostigmine). ICN Pharmaceuticals Inc, Cost Mesa, CA.
45. Product information. Cognex. "Parke-Davis, Morris Plains, NJ.
46. Product information. Aricept (donepezil). Pfizer US Pharmaceuticals, New York, NY.
47. el-Yousef MK, Janowsky D, Davis JM, Sekerke HJ "Inversion of anti-Parkinson drug poisoning by physostigmine: a controlled study". Am J Psychiatry 130 (1973): 141-5.
48. "Product information. Phospholine iodide (iodide echothiophate)." Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, Pennsylvania.
49. "Product Information. Prostigman (Neostigmine)". ICN Pharmaceuticals Inc, Cost Mesa, CA.
50. Stewart GO "Convulsions after Physostagmine". Anast Intensive Care 7 (1979): 283.
51. Product information. Ultram (tramadol). McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ.
52. "Product Information. Humorsol Ophthalmic Solution (Demarcium Bromide Ophthalmology)." Merck & Co, Inc, West Point, Pennsylvania.
53. Baldessarini RJ, Gelenberg AJ "Safe use of physostigmine". Am J Psychiatry. 1979;136:1608-9.
54. Janowsky DS, Risch SC, Huey LY, Kennedy B, Ziegler M "Effects of physostigmine on pulse, blood

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]

pressure and serum epinephrine levels". Am J Psychiatry. 1985;142:738-40.
55. Product Information. Humorsol Ophthalmic Solution (Demarcium Bromide Ophthalmology)". Merck & Co, Inc, West Point, Pennsylvania.
56. Pisani F, Spina E, Oteri G "Antidepressants and anticonvulsants: from laboratory data to clinical practice". Epilepsy. 1999;40(Suppl 10):S48-56.
57. Gardiner JS, Blough D, Drinkard CR, and others. "Tramadol and Seizures: A Monitoring Study in a Managed Caregiver." Medication. 2000;20:1423-31.
58. Product information. Isovue-M-200 (Iovamidol). Bracco Diagnostics Inc, Princeton, NJ.
59. "Product Information. Amipac (Metrizamide)" Nycomed Inc, Princeton, NJ.
60. Hindmarsh T, Grepe A, Widen L "Metrizamide-phenothiazine interaction: a case report with myelographic seizures". Acta Radiol Diagn (Stockh). 1975;16:129-35.
61. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, and others. "A prospective study of 102 centers on seizures associated with bupropion." J Clin Psychiatry. 1991;52:450-6.
62. Shin YW, ErmTM, Choi EJ, Kim SY "A case of prolonged seizure activity after combined use of bupropion and clomipramine". Clin Neuropharmacol. 2004;27:192-194.
63. Masco HL, Kiev A, Holloman LC, Batey SR, Johnston JA, Lineberry CG "Safety and efficacy of bupropion and nortriptyline in outpatients". Curr Ther Res Clin Exp. 1994;55:851-63.
64. Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B "A Case of Cerebral Bleeding - Can Ginkgo Biloba Be Involved?" Postgrad Med J. 2001;77:112-3.
65. Evans V "Plants and the Brain: Friend or Foe" Effects of Ginkgo and Garlic on Warfarin Use." J Neurosci Nurs. 2000;32:229-32.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-04]