



تداخلات دارویی در کلینیک درمانی مبتلایان آلزایمری

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

چکیده

کلیدواژه‌ها

آلزایمر،
مهارکننده‌های کولین استراز،
EGCG،
پپتید بتا آمیلوئید،
رسوراترول،
کورکومین،
ممانتین،
مونوکلونال Abs،
MW108

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

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 می‌شود. با افزایش سریع جمعیت در جهان توسعه یافته، زوال عقل ناشی 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، ریواسستیگمین، گالانتامین، تاکرین) یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA (ممانتین) تعلق دارند. برخی از محبوب‌ترین مکمل‌های غذایی، مشتق شده از گیاهان یا حیوانات نیز ارائه شده است. علاوه بر 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.

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.



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 (* Corresponding 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 ($A\beta$), in transgenic animal models of Alzheimer's disease, it has been shown that intracellular $A\beta$ 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

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, Donepezil, 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 Epigallocatechin 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.**

مقدمه

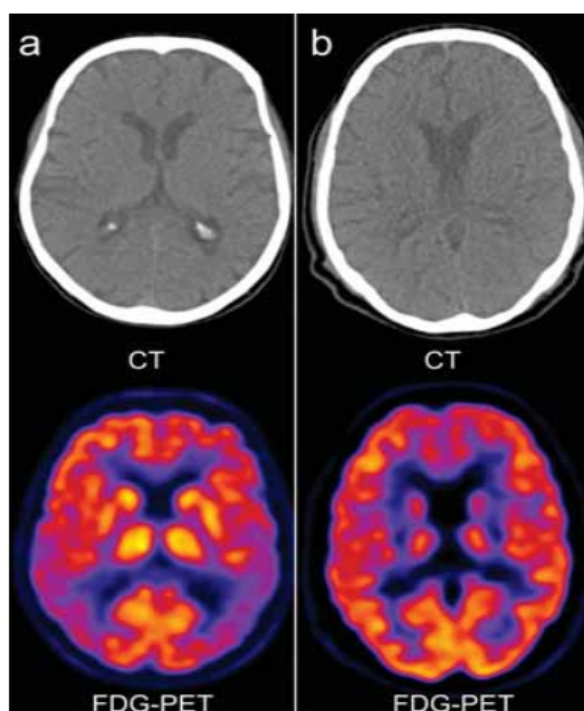
بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری مزمن و به تدریج در حال پیشرفت عصبی است که میلیون‌ها نفر مردم در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری به تدریج منجر به کاهش حافظه و سایر توانایی‌های فکری، اختلالات رفتاری و تغییرات شخصیتی می‌شود. شایع‌ترین و شدیدترین تحقیق در مورد علت زوال عقل بیماری آلزایمر است (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 به دلیل افزایش سن جمعیت به شدت افزایش یابد. علی‌رغم تلاش‌های گسترده تحقیقاتی و مشارکت‌های بیشمار در درک بیماری‌زایی در دهه‌های اخیر، اساس بیولوژیکی بیماری آلزایمر هنوز به طور 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، آلویز 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 دولا یه گره‌های نوروفیبریلاری و پلاک‌های پیری از نشانه‌های کلیدی نوروپاتولوژیکی 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 دندریته‌های دیستروفی در محیط پیرامونی قرار دارند و همچنین آستروسیت‌ها و میکروگلیاهای آن‌ها نیز فعال شده هستند (۶). هسته آمیلوئید آن‌ها عمدتاً از بتا‌آمیلوئید پپتید (A β) می‌باشند. در مدل‌های حیوانی تراریخته بیماری آلزایمر،

نشان داده شده است که A β درون سلولی بر عملکرد سیناپس و در نتیجه یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد (۷). گره‌های نوروفیبریلاری از سلول‌های عصبی رشته‌ای زوج و مارپیچ پروتئین تاو‌هایپرفسفریله 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 A β 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, Entorhinal Cortex) در سیستم لیمبیک (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 (A β) و حلقه‌های الیافی عصبی، تغییرات دیگر ساختاری و عملکردی از جمله تغییرات آناتومی و بیوشیمیایی مانند پاسخ التهابی و اکسیداتیو استرس (۷) را تجربه می‌کنند. و خامت 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 (به دلیل فروپاشی سلول‌های هرمی)، کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز در هیپوکامپ و قشر مغز و در نتیجه کاهش غلظت استیل کولین به دلیل 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

❖ داروهای سنتزی مهارکننده کولین استراز • Donepezil (دانپزیل)

Donepezil متداولترین ماده فعال است که برای درمان آلزایمر خفیف تا متوسط بیماران تجویز می شود. این دارو از گروه داروهای مهارکننده برگشت پذیر استیل کولین استراز می باشد، و با مهار برگشت پذیر آنزیم استیل کولین استراز باعث افزایش مقدار استیل کولین و اثرات آن در سیناپس های عصبی در طولانی مدت می شود. (شکل ۳) تقریباً ۱۰۰٪ و به راحتی از سد خونی مغزی عبور می کند. از آنجا که نیمه عمر ماده فعال ۷۰ ساعت است، فقط یک بار در روز با دوز پنج میلی گرم (دوز شروع) مصرف می شود که ممکن است بعد از یک ماه به ۱۰ میلی گرم افزایش یابد. بالاترین دوز مصرفی روزانه در حالت پیشرفته آلزایمر ۲۰ میلی گرم است. عوارض جانبی این دارو می تواند شامل تهوع، استفراغ و از دست دادن اشتها باشد و افزایش اختلال تحرک دستگاه گوارش را به همراه داشته باشد. توجه شود که این دارو در بیماری انسدادی مزمن ریوی، آسم و آریتمی های قلبی و عوارض حاد قلبی-عروقی منع

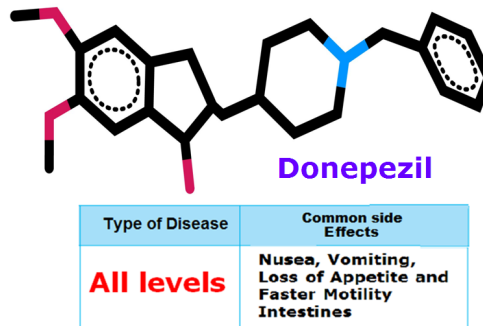
هم سن و سال باشد (۷ و ۱۰). علت دقیق بیماری آلزایمر هنوز یک موضوع قابل بحث است. فقط در ۵/۳ درصد از بیماران مبتلا به آلزایمر علت مشخص شده است که به دلیل جهش در ژن ها که غالباً به صورت اتوزومال (Autosomal) است، به ارث می رسند. این مطالعات در بین بیمارانی با فاصله سنی ۴۵ تا ۶۵ سال بوده است. فرم های پراکنده بسیار شایع تر از این بیماری بعد از سن ۶۵ سال رخ می دهد و ارتباطی با جهش در ژن های مرتبط ندارند، اگر چه حتی در این موارد عوامل ژنتیکی را نمی توان به طور کامل نادیده گرفت. مطالعات آسیب شناسی مشابه مبین عوامل دیگری از جمله خصوصیات اخلاقی و رفتاری مبتلایان به آلزایمر مؤثر در شروع بیماری می باشد. از این رو این فرضیه که پاتوژنز هر دو شکل بیماری را می توان با رسوبات آمیلوئید توضیح داد، شکل گرفته است. یافته های مربوط به موارد مبتلا به آلزایمر خانوادگی در اوایل دهه ۱۹۹۰ منجر به شکل گیری فرضیه آبشار آمیلوئید شده (شکل ۲)؛ که امروزه هنوز به شکل کمی به روز شده و طرفداران بسیاری دارد (۱۲-۱۴).



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.



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



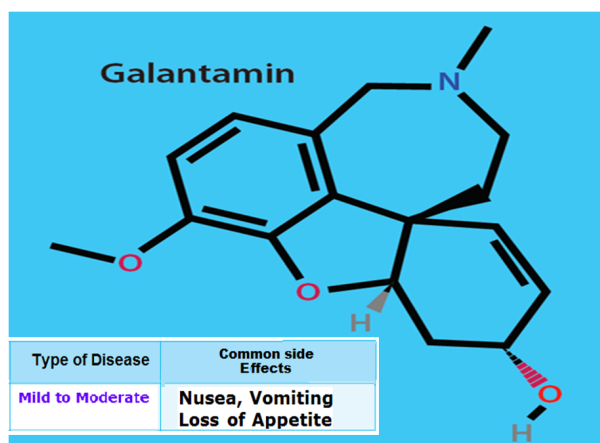
شکل ۳- دونپزیل رایج ترین ماده فعال مورد استفاده برای درمان بیماری آلزایمر با فرم خفیف تا پیشرفته از گروه مهارکننده های استیل کولین استراز برگشت پذیر

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 لیگانند آلوستری یک از گیرنده‌های نیکوتینی است (شکل ۴). فراهمی زیستی

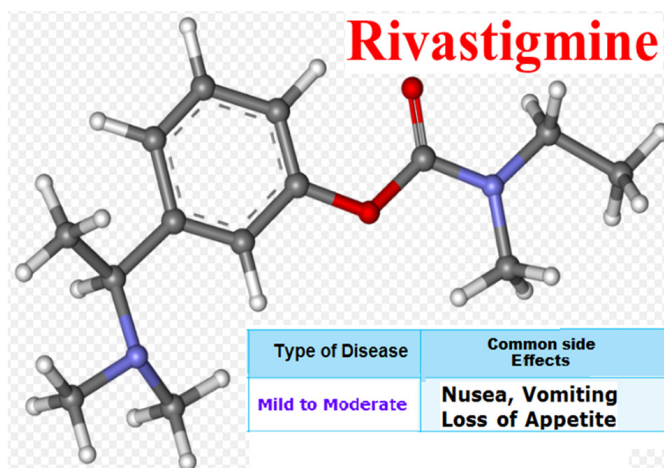
مصرف دارد (۱۸).

• **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



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



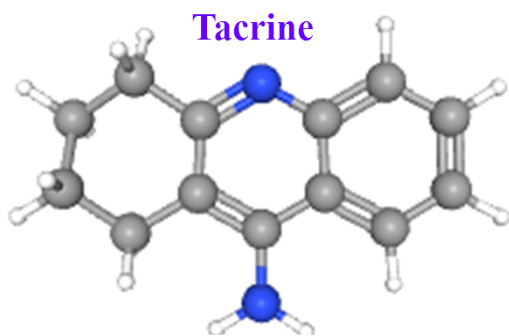
شکل ۵- ریواستیگمین یک مشتق نیمه مصنوعی از فیزوستیگمین است به عنوان یک مهارکننده بوتیریل کولین استراز و استیل کولین استراز عمل می کند. معمولاً بیماران تحت درمان با فرم خفیف تا متوسط پیشرفته می باشند. یک فرم ترانس پوستی از پیچ نیز به مرحله تولید رسانده شده است.

عبری اورشلیم توسعه یافت. این دارو به عنوان یک مهارکننده بوتیریل کولین استراز و همچنین استیل کولین استراز عمل می کند. از طریق کبد متابولیزه و از طریق ادرار دفع می شود. به صورت قرص خوراکی و شربت مایع به بازار عرضه می شود (شکل ۵). در سال ۲۰۰۷ یک فرم ترانس پوستی از پیچ را نیز به مرحله تولید رسانده شده است. تا به امروز، با این دارو بیش از هفت میلیون بیمار آلزایمری از فرم خفیف تا متوسط پیشرفته تحت درمان قرار گرفته اند. این نتایج اثرات درمانی ریواستیگمین در مقایسه با اثرات سایر داروهای مهارکننده استیل کولین استراز (دونپزیل و تاکرین) بوده است. شایع ترین عوارض جانبی آن تهوع و استفراغ

گالانتامین از ۱۰۰٪، ۸۰٪ به بالا است و تا حدی توسط آنزیم ها CYP3A4 و CYP2D6 در سلول های کبدی متابولیزه می شود. ۹۵٪ از طریق کلیه و بقیه از طریق مدفوع دفع می شود. ۷۰٪ از متابولیت های گالانتامین در ادرار یافت می شود و ۳۰٪ گالانتامین از نظر متابولیکی تغییر نمی کند. گالانتامین با دوزهای مختلف از چهار میلی گرم تا ۲۴ میلی گرم در دسترس است. شایع ترین عوارض آن از نوع گوارشی است که عمدتاً تهوع، استفراغ و از دست دادن اشتها می باشد (۲۰).

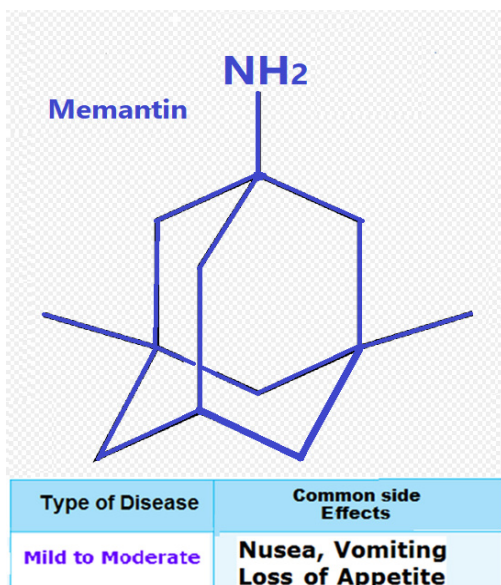
• Rivastigmin (ریواستیگمین)

داروی نیمه سنتزی ریواستیگمین مشتق از فیزوستیگمین می باشد که در دهه ۱۹۹۰ در دانشگاه



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

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



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

شکل ۷- ممانتین یک آنتاگونیست گیرنده NMDA غیر رقابتی است و همچنین آنتاگونیست گیرنده HT3.5. برای درمان بیماران آلزایمری در حد متوسط تا شدید تجویز می شود.

طریق جذب یون های کلسیم کاهش می دهد. تحریک بیش از حد گیرنده های NMDA منجر به غلظت بیش از حد یون های کلسیم در سلول های عصبی می شود که به نوبه خود آپوپتوز را فعال می کند. ممانتین یک آنتاگونیست گیرنده NMDA غیر رقابتی است و همچنین آنتاگونیست گیرنده HT3.5. ممانتین از اوایل سال ۱۹۶۸ در آزمایشگاه های الی لیلی (Eli Lilly)

۲۸۷

است. در تحقیقی که مربوط به سال ۲۰۰۶ است، دوزهای خوراکی ریواستیگمین (۱۲ میلی گرم در روز) با پچ ترانس در مال (۹/۵ میلی گرم در روز) در بیماران مقایسه شد و محققان متوجه شدند که هر دو دوز اثر دارویی قابل مقایسه ای را ارائه می دهد و دارای عوارض ناخواسته اختلالات گوارشی نامطلوب می باشند. اختلالات گوارشی دوز ترانس درمال فقط یک سوم در مقایسه با فرم خوراکی ریواستیگمین می باشد (۲۱).

• Tacrin (تاکرین)

تاکرین قدیمی ترین مهارکننده کولین استراز است که مجوز بازاریابی برای درمان آلزایمر را گرفته است و برای اولین بار به عنوان یک ضد عفونی کننده داخل وریدی توسط دکتر آدرین آلبرت از دانشگاه سیدنی سنتز شد. سامرز در مستندات بحث برانگیز خود اثرات درمان با این دارو را در بیماران مبتلا به زوال عقل (آلزایمر) گزارش کرد (۲۲) (شکل ۶). همچنین این دارو به عنوان یک بازدارنده هیستامین N-Methyltransferase عمل می کند. با توجه به اثر نسبتاً ضعیف و بالاتر از همه با توجه به نارسایی کبدی، اخیراً با سایر داروها مانند مهارکننده های کولین استراز (به خصوص دونپیل) جایگزین شده است. تاکرین به صورت خوراکی از ۳٪ تا ۳۵٪ فراهمی زیستی را نشان می دهد، توسط آنزیم CYP1A2 متابولیزه و از طریق ادرار دفع می شود. واضح ترین عوارض جانبی تهوع، ترشح بزاق و استفراغ است. یک عارضه جدید جانبی دیگر و نادر آن سمیت کبدی می باشد (۲۳). تاکرین در ایران در دسترس نیست.

آنتاگونیست های گیرنده NMDA

• Memantin (ممانتین)

ممانتین به گروه جدیدتری از داروها علیه بیماری آلزایمر تعلق دارد که به عنوان آنتاگونیست گیرنده های گلوتامین بر نوع NMDA عمل می کنند (شکل ۷). اسید گلوتامیک یک میدل سیگنال های (میانجی) بیولوژیکی مهم در سلول های عصبی است، اما بسیار مهم تر از آن غلظت مطلوب است. از نظر فیزیولوژیکی مقدار دوز کم داروی گلوتامات و یا بیش از حد آن، اثرات نوروپاتی را از

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 & Epigallocatechin Galat* (اپیگالوکاتهنین

(گالات و رسوراترول)

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

همچنین تصور می‌شود که اپیگالوکاتهنین 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 می‌تواند 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 بازسازی می‌کنند و هر دو منجر به تشکیل الیگومرهای پروتئین آمیلوئید، غیر فیبریلار می‌شوند 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 می‌شود DHA متداول‌ترین اسید چرب

سنتز شد و سه دهه بعد مجوز بازاریابی برای درمان بیماران آلزایمری در حد متوسط تا شدید را به‌دست آورد. مهمانین 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 مهمانین، بیماران اغلب از سردرد، یبوست و سردرگمی (۲۴) شکایت دارند.

❖ مکمل‌های دارویی با منشأ طبیعی

• *Vitamin-E*

در مورد استفاده از ویتامین E در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نظر متخالف صین 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 در مانی عصاره جینکو در بیماری آلزایمر هنوز جای سوال وجود دارد. در مطالعه‌ای که شامل ۲۳۶ بیمار با شکل خفیف تا متوسط آلزایمر بود، از نظر آماری نتایج قابل توجهی در خصوص بهبود عملکرد فعالیت‌های روزمره و

نمی‌کنند و تست MMSE (Mini-Mental State Examination) را کامل می‌کنند. چندین فرضیه در مورد عمل کرد 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 گلایا را کاهش می‌دهد و با مهار COX-2 سیکلواکسیژناز و کاهش بیان سیتوکین‌های پیش التهابی به‌عنوان یک ضد التهاب سیستمیک عمل می‌کند (۳۲).

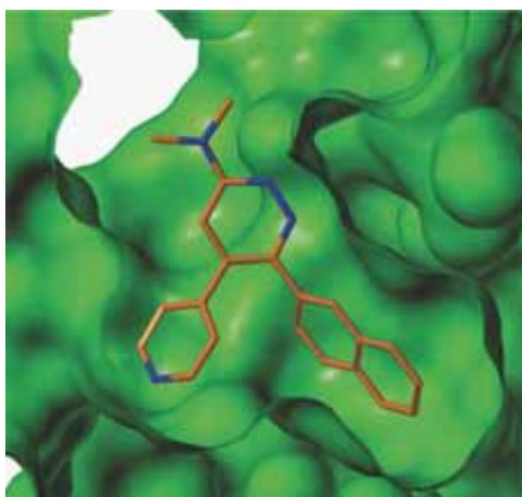
❖ داروهای جدید در حال توسعه (Nitromemantin) نیتروممانتائین

به دلیل 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 به دنبال مواد فعال جدید با منشأ طبیعی برای درمان این بیماری هستند. بنابراین، محققان مؤسسه تحقیقات پزشکی سانفورد-برنهام (Sanford-Burnham Medical Research) نیتروممانتائین، مولکول ممانتائین را که با گروه نیترو تکمیل شده را تولید کرده‌اند. بعد از نه سال مطالعات نشان داده است که پس از چند هفته مصرف نیتروممانتائین، سیناپس‌ها دوباره فعال می‌شوند و منجر به هدایت عصبی می‌شوند. این همان مکانیسم مولکولی است که محققان قبلاً آن را در خصوص ممانتائین Memantine کشف کرده بودند، فعالیتی که بر اساس آن این گروه در سال ۲۰۰۳ توسط FDA ثبت ماده فعال را تصویب نمودند. نیتروممانتائین نیز میزان اسید گلوتامیک را به‌طور مؤثر تنظیم می‌کند و به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع (N-methyl-D-aspartate) گیرنده‌های NMDA عمل می‌کند. در حال حاضر مطالعه بالینی فاز یک آن در حال انجام است و در یک مطالعه بالینی فشرده عملکرد نیتروممانتائین برای کاربرد درمانی آن در بیماران آلزایمری درجه خفیف تا پیشرفته در حال آماده سازی می‌باشد (۳۲).

غیراشباع امگا ۳ در مغز انسان است، زیرا ۴۰٪ از کل اسیدهای چرب اشباع نشده را نشان می‌دهد و در شبکه تا ۶۰٪ نشان داده شده است. DHA جزء اساسی غشاء پلاسمای عصبی می‌باشد. در یک مطالعه تصادفی که توسط محققان دانشگاه کارولینا بروی ۱۷۴ بیمار انجام شد. مطالعات نشان می‌دهد که در گروهی از بیماران 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 علاوه بر اسید ایکوزاپنتانویک (DHA) حاوی روغن ماهی است، به دست آمده است. این مطالعه در ژورنال JAMA منتشر شده است (۳۱). در یک پژوهشی نشان داده شد که اگر به ماده DHA یک ماده افزودنی دیگری به نام Eicosapentaenoic ایکوزاپنتانویک 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)، Zingibaceae) 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 می‌شود 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



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 مننژوانسفاتیستیک (Meningoencephalitic)، 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 آنتی‌بادی 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 مونوکلونال نیز علیه بتا آمیلوئید برنامه‌ریزی شده است. مراحل اولیه از آزمایش‌های بالینی نیز آنتی‌بادی‌های Fasinumab، Fulranumab، Atinumab، Crenezumab، Ozanezumab، Ponezumab و Tanezumab هستند. آخرین یافته‌ها و نتایج از مراکز علمی تحقیقاتی (NeuroMedicine) نشان می‌دهد، با توجه به مکانیزم و عملکرد داروهای آنتی‌بادی مونوکلونال هیچ انتظاری نمی‌توان از درمان کامل بیماری آلزایمر

۲۹۰

MW108 •

MW108، ترکیب شیمیایی N-(N-dimethyl-6-(naphthalen-2-yl)-5-pyridinyl)-3-pyridazineamine (نفتالین-۲-یل)-۵- (پیریدین-۴-یل) پیریدازین-۳-آمین) N, N-dimethyl-6-(naphthalen-2-yl)-5-pyridazineamine ترکیبی است که اخیراً سنتز شده است و به‌عنوان یک بازدارنده p38 MAP α 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 نو ترکیب در بیماران آلزایمری، چندین شرکت دارویی وجود دارد که به‌طور فعال آنتی‌بادی‌های 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 می‌تواند 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

واگوتونیک بر روی غدد سینوسی و دهلیزی بطنی ایجاد کنند که باعث برادی کاردی یا انسداد قلب می‌شوند. درمان با مهارکننده‌های کولین استراز باید با احتیاط در بیماران مبتلا به برادی کاردی قلبی یا اختلالات زمینه‌ای در هدایت قلب انجام شود. اپیزودهای سینکوپال در بیماران با و بدون ناهنجاری‌های قلبی گزارش شده است. از آتروپین ممکن است برای معکوس کردن برادی کاردی تولید شده توسط مهارکننده‌های کولین استراز استفاده شود (۴۹-۴۷)

• Tramadol

ترامادول (Tramadol) به ندرت ممکن است باعث تشنج شود ولی ترکیب آن با سایر داروها می‌تواند باعث تشنج شود. استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) ممکن است این خطر را افزایش دهد. تجویز این دارو به خصوص برای بیمارانی که دچار تشنج و لرزش هستند می‌تواند خطرناک باشد و تداخل از نوع Major می‌باشد (۵۰-۵۲).

• Bupropion

بوپروپیون به ندرت ممکن است باعث تشنج شود ولی ترکیب آن با سایر داروها مانند (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) می‌تواند باعث تشنج شود و ممکن است این خطر را افزایش دهد. تداخل از نوع Major می‌باشد. در شرایط کهولت سن و اعتیاد به مشروبات الکلی یا ترک مواد مخدر، سابقه تشنج یا بیماری سیستم عصبی 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 تصویربرداری که ممکن است تزریق دارو و به ستون فقرات به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم باشد، تزریق (Metrizamide, Iopamidol, Iohexol) می‌تواند گاهی اوقات باعث تشنج شود و اگر بیمار نیز هم زمان از داروهای دیگری که می‌تواند باعث تشنج شود مانند (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) استفاده می‌کند، این خطر ممکن است افزایش یابد. اگر بیمار کهولت سن، اعتیاد به مشروبات

توسط این دسته از داروها وجود داشته باشد و کاهش بتا پلاکت‌های آمیلوئید به‌طور قابل توجهی بر پیش‌گیری و کاهش توانایی‌های شناختی، عملکردی و رفتاری در بیماران آلزایمری تأثیر گذار نمی‌باشد (۳۵-۳۷).

❖ تداخلات دارویی با سایر داروها

مهارکننده‌های کولین استراز منجمله (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) مانع هیدرولیز استیل کولین می‌شود. اثر تقویت شده استیل کولین باعث ایجاد انقباض در نایژه‌ها، افزایش ترشحات و اسپاسم برونش می‌شود. درمان با مهارکننده‌های کولین استراز باید در بیماران با اختلال عملکرد تنفسی، سابقه آسم یا بیماری انسدادی ریوی با احتیاط انجام شود. نظارت بر عملکرد تنفسی هنگام شروع و تنظیم دوز توصیه می‌شود. استفاده از آتروپین همراه با قطع مهارکننده کولین استراز ممکن است برای ناراحتی جدی تنفسی مورد نیاز باشد (۳۸-۴۰). استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز منجمله (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) با افزایش ترشح اسید معده و انقباضات معده همراه است. درمان با مهارکننده‌های کولین استراز باید در بیماران مبتلا به زخم معده با احتیاط انجام شود. داروهای مهارکننده کولین استراز منجمله (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) در بیماران مبتلا به پارکینسون باید با احتیاط استفاده شود. برخی از این داروها ممکن است در این بیماران منع مصرف داشته باشند (به اطلاعات خاص تجویز مراجعه کنید). علائم بیماری پارکینسون ممکن است با افزایش فعالیت کولینرژیک تشدید شود و باید به مراقبین و بیماران توصیه شود (۴۱-۴۳). مهارکننده‌های کولین استراز منجمله (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) با تشنج و لرزش همراه بوده‌اند. درمان با مهارکننده‌های کولین استراز باید در بیماران مبتلا به اختلالات تشنج با احتیاط انجام شود (۴۴-۴۶). مهارکننده‌های کولین استراز منجمله (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) به دلیل عملکرد دارویی می‌توانند اثر

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 شده اند و ترکیب آن ها با سایر داروهای که می توانند باعث تشنج نیز شوند مانند (Donepezil, Galantamin, 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، محیط های سیستم عصبی اصلی، مواد مخدر داروهای مسکن، داروهای سه حلقه ای افسردگی و سایر ترکیب سه حلقه ای (مانند سیکلوزاپرین، فنوتیازین ها)، کارباپنم ها، عوامل کلینیکی، فلونوروکینولون ها، اینترفرون ها، کلروکین، مفلوکین، لیدان، تئوفیلین و سایر داروهای ضد پزشکی دیگر ایجاد شود (۶۱ و ۶۲). همچنین تداخلات (*Ginkgo Biloba*) با آنتی بیوتیک هایی مانند (سیپروفلوکساسین و لوفلوکساسین) می تواند باعث تشنج و خطر باشد. تجویز (*Ginkgo Biloba*) با آسپرین و وارفارین می تواند خطر خونریزی را افزایش دهد (۶۵-۶۳). موضوعی تداخلات دارویی باید در مصرف تمام مکمل های 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 (*Epigallocatechin Galat*) اپیگالوکاتئین گالات مانند چای سبز می توانند با داروهای مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز، داروهای ضد بارداری خوراکی، سایمتیدین، وراپامیل، فلوکونازول، سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین و انوکسوپارین تداخل داشته باشد، و نیز اثرات وارفارین را کاهش می دهد. رسوراترول (*Resveratrol*) که یک ترکیب پلی فنولیک از فتالاکسین (۵،۵،۳- تری هیدروکسی

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 می تواند تشدید شود و تداخل از نوع Major می باشد (۵۷-۵۵).

• *Siponimod & Ozanimod*

اوزانیمود و سیپونیمود (*Siponimod* و *Ozanimod*) داروهای تعدیل کننده سیستم ایمنی برای درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس (RMS) است که شامل سندرم جدا شده از نظر بالینی، بیماری عود کننده، بهبودی و بیماری پیش رونده ثانویه فعال در بزرگسالان است. این داروها به عنوان آگونیست گیرنده اسفنگوزین-۱ فسفات (SIP) در عمل باعث می شوند که لنفوسیت ها را از اندام های لنفاوی محیطی جدا کرده و از محل التهاب آن ها دور کنند. استفاده از اوزانیمود (*Ozanimod*) با مهارکننده های کولین استراز مانند (*Rivastigmin, Donepezil, Galantamin*) می تواند خطر یک ریتم نامنظم قلب را افزایش دهد که ممکن است جدی باشد و به طور بالقوه تهدید کننده 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 به عنوان مثال، از دست دادن منیزیم یا پتاسیم به دلیل اسهال یا استفراغ شدید یا طولانی مدت ممکن است حساسیت بیشتری بوجود آورد (۵۸ و ۵۹) و می توانند باعث کاهش بیش از حد ضربان قلب شما شود که می تواند منجر به عوارض قلبی جدی یا تهدید کننده زندگی شود. به احتمال زیاد این اتفاقی در طی ۵ تا ۶ روز پس از شروع درمان با *Siponimod* رخ می دهد (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 بیماری هایی که pH ادرار را افزایش می دهد مانند اسیدوز توبولی کلیه یا عفونت های شدید دستگاه ادراری، با احتیاط استفاده شود. علاوه بر این، ممانتین باید در بیماران با نقص

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 hypothesis but 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. Kaye 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.

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 $A\beta$ 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 تقلیل‌گرایانه در تحقیقات AD هنوز نتایج مطلوبی نداشته است. علی‌رغم این واقعیت که اکنون ترکیباتی داریم که از تشکیل $A\beta$ در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند و آسیب‌شناسی $A\beta$ و حتی اختلالات حافظه را در حیوانات از بین می‌برد، هیچ‌یک 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 هم‌زمان 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.

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 treatment. *Int J Geriatr Psych*. 2011;26:206-213.

25. Finkel SI. Effects of Rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer'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 protein-mediated 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, Eriksson-Jonhagen M, Cederholm T et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD 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 S A*. 2013;110:2518-27.

34. Watterson DM, Grum-Tokars VL, Roy SM et al. 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-amyloid 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 Physostigmine". *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

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, Erm TM, 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.