



TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Saghafi. M. Mehdi
mag. Phar. PhD

درمان بیماری آلزایمر

The leading Cause of Alzheimer Disease:

- Progressive Cognitive Decline
 - The Most Common Cause
DEMENTIA

- Neuronal Regeneration In the Brain
 - β - AMYLOID PLAQUES
 - NEUROFIBRILAR LOOPS

- OXIDATIVE DAMAGE
HYPOTHESIS
 - ANTIOXIDANT TREATMENT

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. With a rapidly aging population in the developed world dementia caused by Alzheimer's disease is becoming a growing social and economic problem. In Europe, the estimated number of patients who have dementia is over 6 million and more than half of these patients have Alzheimer's disease. Despite major progress has been 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 a group of cholinesterase inhibitors (Donepezil, Rivastigmine, Galanthamine, Tacrine) or antagonists of NMDA receptors (Memantine). Some of most popular dietary supplements, derived from plants or animals are presented as well. In addition, we present the most promising synthetic and biological drug substances in development that undergo phase II or phase III of clinical trials.

KEYWORDS:

Alzheimer, cholinesterase inhibitors, EGCG, amyloid beta peptide, resveratrol, curcumin, memantine, monoclonal Abs

بیماری آلزایمر (AD) یک بیماری مزمن و به تدریج در حال پیشرفت عصبی است که میلیون ها نفر مردم در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می دهد. این بیماری به تدریج منجر به کاهش حافظه و سایر توانایی های فکری ، اختلالات رفتاری و تغییرات شخصیتی می شود. این شایع ترین و شدیدترین تحقیق در مورد علت زوال عقل است (۱ ، ۲).

طبق تحقیقات اپیدمیولوژیک اروپا ، زوال عقل از هر ۲۰ نفر بالای ۶۵ سال ۱ نفر را درگیر می کند. 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 ۱ میلیون نفر بود. بیش از نیمی از این بیماران به زوال عقل آلزایمر مبتلا هستند. بدون پیشرفت چشمگیر در پیشگیری و درمان این بیماری ، در آینده انتظار می رود این اعداد در دنیا و نیز جمعیت کشور ایران به دلیل افزایش سن جمعیت به شدت افزایش یابد. علیرغم تلاشهای گسترده تحقیقاتی و مشارکتهای بیشمار در درک بیماری زایی در دهه های اخیر ، اساس بیولوژیکی AD هنوز به طور کامل روشن نشده است و بیماری هنوز علاج ناپذیر است (3). متأسفانه ، ما در حال حاضر دارویی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نداریم. با داروهای فعلی ، فقط می توانیم پیشرفت را کمی کاهش دهیم یا علائم 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 ناهنجاری های مغز در ارتباط می باشد (4). از آن زمان تا به امروز دولایه (Neurofibrillary Tangles) و (Senile Plaques) از نشانه های کلیدی Neuropathological بیماری آلزایمر است. وجود این دو لایه پس از مرگ هنوز معیار قطعی برای تشخیص این بیماری باشد می (5). این دو لایه دژنراتیو در خارج از سلول های عصبی و اطراف عروق مغزی هستند که در مرکز آنها رسوبات آمیلوئید و نوریت ها و دندریت های دیستروفی در محیط پیرامونی دارند ، همچنین آستروسیت ها و میکروگلیا های آنها نیز فعال شده هستند (6).

هسته آمیلوئید آنها شامل عمدتاً از بتا آمیلوئید پپتید ($A\beta$) می باشند، در مدل های حیوانی تراریخته AD ، نشان داده شده است که $A\beta$ درون سلولی بر عملکرد سیناپس و در نتیجه یادگیری و حافظه تأثیر می گذارد (7). حلقه های NEUROFIBRILAR از سلولهای عصبی رشته ای زوج و ماریچ پروتئین تاو هایپر فسفریله شده تشکیل شده اند. تاو در سلولهای طبیعی عصبی توبولین را به Neurotubules، متصل می کند که برای حمل و نقل مواد Axoplasmic نقش مهمی دارد .

این بدان معنی است که $A\beta$ خارج سلولی مشاهده شده است که در قشر پیشانی

(Frontal Cortex) رسوب می کند و سپس در قشر (Cortex) گسترش می یابد ، در حالی که گره ها و یا حلقه های الیافی - عصبی (Neurofibrillary Tangles) ابتدا در سیستم لیمبیک (Entorhinal Cortex, Hippocampus, Dentate Gyrus) ظاهر می شوند و پس از آن به بعد در قشر مغز (Cortex) گسترش پیدا می کند (8 ، 9). با این وجود، گره ها و یا حلقه های الیافی عصبی مشخصه تغییر داخل سلولی می باشد (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 (10 ، 11).

بیماران مبتلا به آلزایمر علاوه بر ضایعات پیری بتا آمیلوئید پپتید ($A\beta$) و حلقه های الیافی عصبی، تغییرات و یا دیگر ساختاری و عملکردی از جمله تغییرات آناتومی و بیوشیمیایی از جمله پاسخ التهابی و اکسیداتیو استرس (7) را تجربه می کنند.

وخامت گسترده از همه عوامل پاتولوژیک یک نتیجه مشترک و قابل توجهی مبنی بر تأثیر بر عملکرد نورو ن ها و سیناپس ها می باشد. از بین رفتن نورو ن های خاص ناشی از تعقیرات بیوشیمیایی، مانند کاهش غلظت گیرنده های 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 نورو ن های کولینرژیک.

با گذشت زمان ، از بین رفتن سلولهای عصبی ؛ منجر به تغییرات آناتومیکی نیز می شود که مشخصه آن آتروفی مغز در مناطق ارتباطی قشر مغز (Temporal, Frontal, and Parietal lobe) و اتساع بطن های جانبی است.

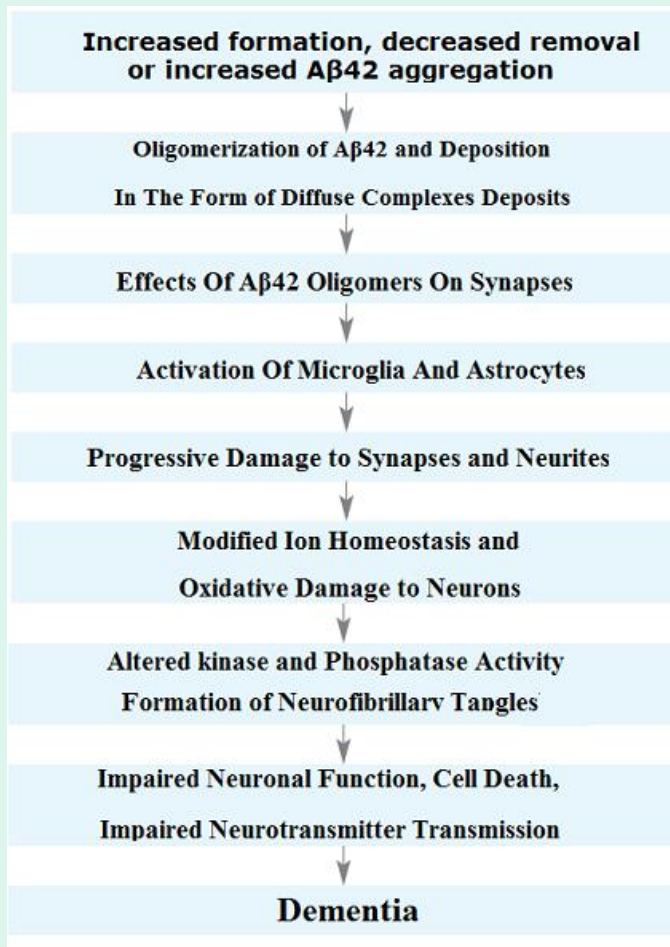
مطالعات نشان می دهد که در زمان مرگ بیماران مبتلا به آلزایمر ، مغز این بیماران ممکن است به اندازه یک سوم سبک تر از مغز افراد غیر مبتلا به آلزایمر هم سن و سال باشد.

(10،7)

دقیقا علت بیماران مبتلا به آلزایمر هنوز یک موضوع بحث است. فقط ۵/۳ درصد از موارد شناخته شده علت بیماران مبتلا به آلزایمر هستند که به دلیل جهش در ژن ها که غالباً به صورت اتوزومال (Autosomal) به ارث می رسند. در این موارد ما صحبت در مورد شکل خانواده مبتلا به آلزایمر با فرم شروع زودرس (بین ۴۵ تا ۶۵ سال) می شود. فرم های پراکنده بسیار شایع تر از این بیماری بعد از سن ۶۵ رخ می دهد و ربطی با جهش در ژن های مرتبط نیست، اگر چه حتی در این موارد عوامل ژنتیکی را نمی توان به طور کامل نادیده گرفته میشوند.

به غیر از سن در شروع بیماری، فرم های پراکنده و خانوادگی مبتلا به آلزایمر دارای ویژگی های عصبی و آسیب شناسی مشابه است. از این رو این فرضیه که پاتوژنز هر دو شکل بیماری را می توان با رسوبات آمیلوئید توضیح داد شکل گرفته، یافته های مربوط به مبتلا به آلزایمر خانوادگی در اوایل دهه ۱۹۹۰ منجر به شکل گیری فرضیه آبشار آمیلوئید شد ، که امروزه هنوز به شکل کمی به روز شده ، و امروزه طرفداران بسیاری دارد .

(13 ، 12 ، 14)



AMYLOID CASCADE HYPOTHESIS

The amyloid cascade hypothesis explains the origins of Alzheimer's disease. Both familial forms of Alzheimer's and later onset forms with no known etiology (sporadic AD) lead to the production of excess Aβ42. Once this toxic peptide begins to aggregate, a cascade of events is triggered that produces the neurological symptoms of Alzheimer's disease.

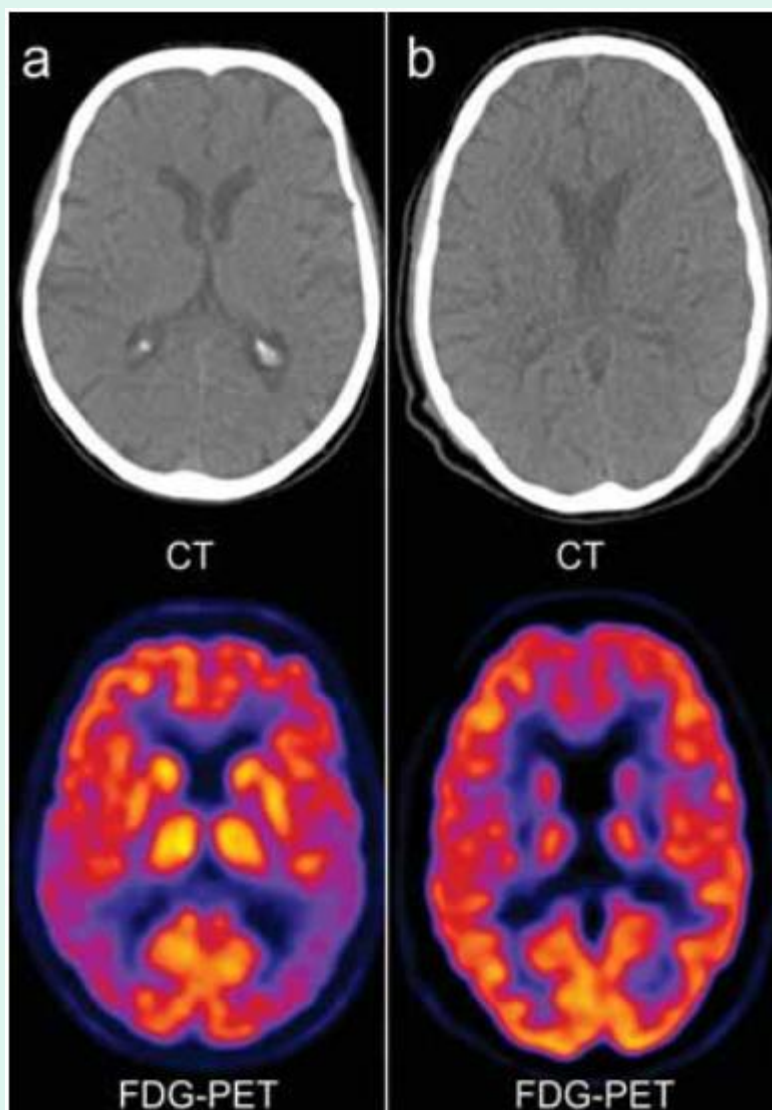
ALTERNATIVE HYPOTHESES

علاوه بر فرضیه پیشرو آبشار آمیلونید ، فرضیه های جایگزین دیگری نیز گفته شده اند بعنوان مثال :

-درگیری عوامل محیطی (مانند افزایش گازهای خروجی در جو ، استرس ، رژیم غذایی ، استفاده بیش از حد از آنتی بیوتیک ها ، عدم فعالیت فکری) آسیب بافتی همراه با روند پیری ، التهاب ، فعال شدن سیستم ایمنی ذاتی و استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی.

- هاپرفسفریله شدن پروتئین تاو ؛ گفته میشود جهش ها ژنتیکی در پروتئین (Tau) باعث ایجاد زوال عقل (Autosomal Dominant) مشابه آنچه که در آسیب شناسی آلزایمر شناخته شده است می شود ، فقط بدون حضور رسوبات آمیلونیدی (15-16). این بدان معنی است که تخریب واز بین رفتن نورونها نیز می تواند در غیاب Aβ ایجاد شود. گفته میشود که (Neurofibrillary Tangles) نوروفیبریلاتور در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر حتی قبل از شروع ضایعات درسالخورده مشاهده میشود(12).

- ایزوفرم آپولیپوپروتئین (ApoE) Apolipoprotein- E4 عمدتاً توسط استروسیتها و سلولهای میکروگلیا ترشح می شود. و یک نقش اساسی در انتقال چربی مغز و ترمیم نورونهای آسیب دیده و حفظ اتصالات سیناپسی دارد ، می تواند یکی از مهمترین عامل خطر ژنتیکی باشد که برای بیماری آلزایمر شناخته شده (9, 12) .



FDG-PET-CT

in patient with Alzheimer's disease (a) and unaffected individual (b). Although MRI provides much more detailed soft tissue images the result of degeneration in a patient with Alzheimer's disease can be seen on CT scan as well parietotemporal atrophy (a).

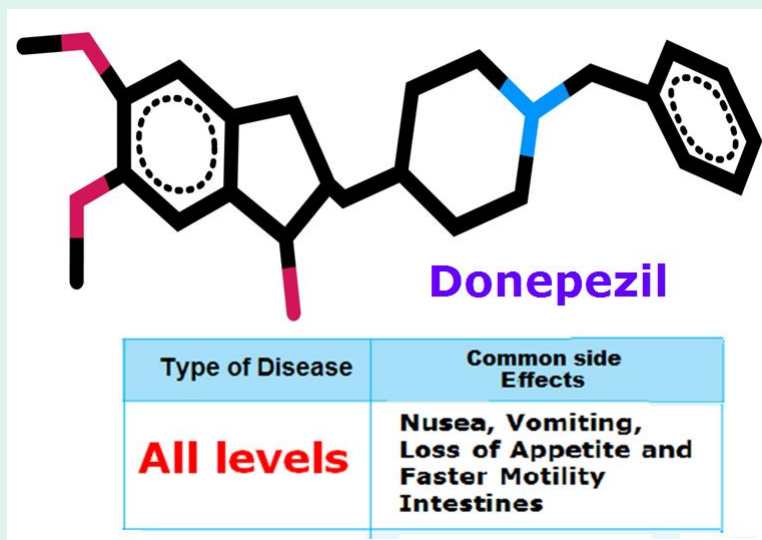
FDG implemented PET allows for examinations of metabolic brain function. Patients with Alzheimer's disease show evidence of decrease in metabolic activity, particularly in the temporoparietal regions.

❖ داروهای سنتزی

داروهای مهارکننده کولین استراز

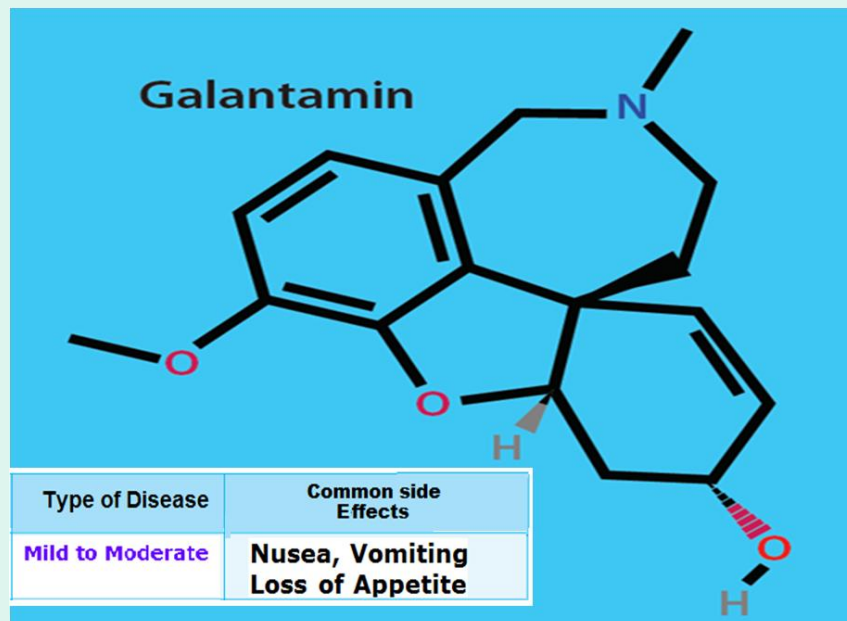
• Donepezil (دانپزیل)

Donepezil متداول ترین ماده فعال است که برای درمان آلزایمر خفیف تا متوسط بیماران تجویز می شود از دسته گروه داروهای مهارکننده های برگشت پذیر آنزیم استیل کولین استراز می باشد. این دارو با مهار برگشت پذیر آنزیم استیل کولین استراز باعث افزایش مقدار استیل کولین و اثرات آن در سیناپس های عصبی در طولانی مدت میشود. 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 ۵ میلی گرم (دوز شروع) مصرف می شود ، که ممکن است بعد از یک ماه به ۱۰ میلی گرم افزایش یابد. بالاترین دوز روزانه در بیماری پیشرفته آلزایمر ۲۰ میلی گرم است عوارض جانبی این دارو می تواند شامل حالت تهوع ، استفراغ ، از دست دادن اشتها است 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 مصرف دارد (18).



• Galantamin (گالانتامین)

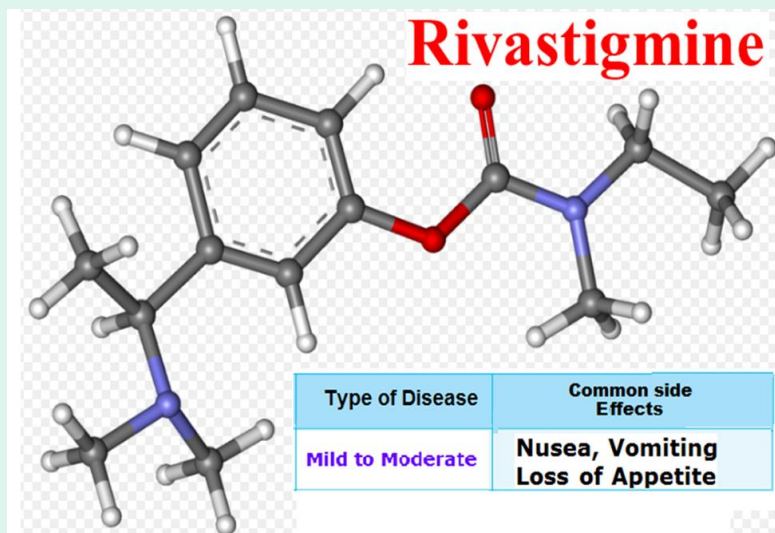
گالانتامین یک آکالوئید است که برای اولین بار در گل ها و پیاز گونه های خاصی از زنگوله و گل نرگس از جنس (Galanthus ، Leucojum ، Narcissus و Lycoris) در پزشکی نوین در سال ۱۹۵۱ توسط پزشکان روسی معرفی شد (19). اولین تولید صنعتی از منابع طبیعی گیاهی توسط دکتر پاسکوف در سال ۱۹۵۹ در بلغارستان توسعه یافت و نام این دارو را نیوالین گذاشت، همچنین بعداً آنها موفق به تهیه سنتز گالانتامین شدند. گالانتامین به عنوان یک مهارکننده قابل برگشت کولین استراز که بطور رقابتی می تواند عمل کند ، این همچنین یک لیگاند آلوستریک از گیرنده های نیکوتینی است. فراهمی زیستی گالانتامین از ۸۰٪-۱۰۰٪، به بالا است، تا حدی توسط آنزیم ها CYP2D6 و CYP3A4 در سلولهای کبدی متابولیزه می شود، ۹۵٪ از طریق کلیه دفع می شود ، بقیه از طریق مدفوع ۷۰٪ از متابولیت های گالانتامین در ادرار یافت می شود و ۳۰٪ گالانتامین متابولیکی تغییر نکرده است. گالانتامین با دوزهای مختلف از ۴ میلی گرم تا ۲۴ میلی گرم در دسترس است. شایعترین عوارض آن از نوع گوارشی است که عمدتاً حالت تهوع ، استفراغ و از دست دادن اشتها را به همراه دارد (20).



• Rivastigmin (ریواستیگمین)

داروی نیمه سنتزی ریواستیگمین مشتق از فیزوستیگمین می باشد که در دهه ۱۹۹۰ در دانشگاه 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 می شود و از طریق ادرار دفع می شود.

به صورت قرص خوراکی و شربت مایع به بازار عرضه می شود. و در سال ۲۰۰۷ آنها یک فرم ترانس پوستی از پیچ را نیز به مرحله تولید رسیده. تا به امروز، با این دارو بیش از ۷ میلیون بیمار آلزایمر با فرم خفیف تا متوسط پیشرفته تحت درمان قرار گرفته اند. اثر ریواستیگمین در مقایسه با دونپزیل و تاکرین است. شایعترین عوارض جانبی حالت تهوع و استفراغ است. در تحقیقی که مربوط به سال ۱۱۹۵ است دوزهای خوراکی ریواستیگمین در بیماران مقایسه شد (۱۲ میلی گرم در روز) با پیچ ترانس درمال (۹/۵ میلی گرم در روز) و 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 (21).

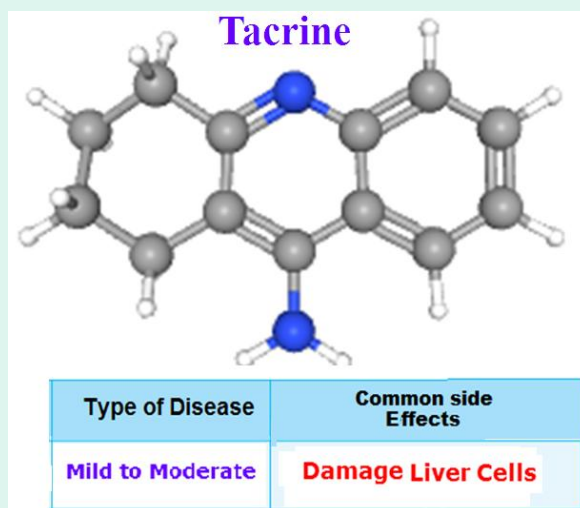


• Takrin (تاکرین)

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. توسط سامرز در مستندات بحث برانگیز خود اثرات درمان در بیماران مبتلا به زوال عقل آلزایمر گزارش شده است. (22)

همچنین 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 جایگزین شده است، به خصوص دونپزیل.

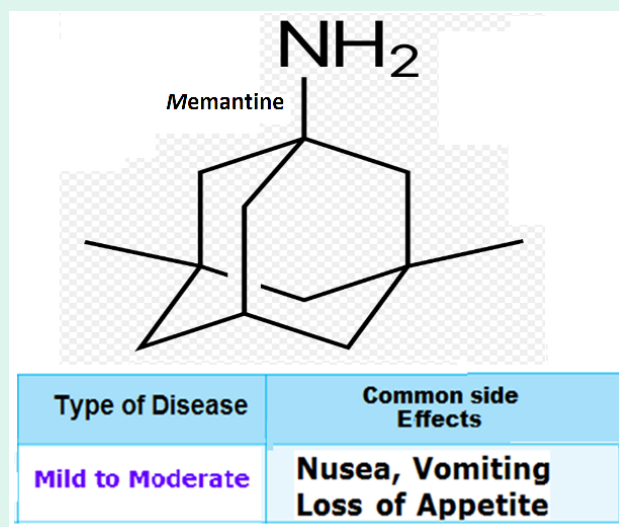
به صورت خوراکی از ۳٪ تا ۳۵٪ فراهمی زیستی را نشان می دهد. توسط آنزیم CYP1A2 متابولیزه می شود و از طریق ادرار دفع می شود. واضح ترین عوارض جانبی حالت تهوع، ترشح بزاق و استفراغ است و یک عارضه جدید جانبی دیگر و نادرکه سمیت کبدی می باشد (23). تاکرین در ایران در دسترس نیست.



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. اسید گلوتامیک یک مبدل سیگنال های (میانجی) بیولوژیکی مهم در سلول های عصبی است، اما بسیار مهمتر از آن غلظت مطلوب است. از نظر فیزیولوژیکی غلظت بسیار کم گلوتامات و یا بیش از حد، اثرات نورو ن ها را از 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) سنتز شد و سه دهه بعد مجوز بازاریابی برای درمان بیماران آلزایمری در حد متوسط تا شدید را به دست آورد. ممانتین سطح تمرکز، حافظه و توانایی انجام کارهای اساسی را افزایش می دهد. در دوز روزانه ۱۰ میلی گرم، همراه با دونپزیل پیشرفت بیماری آلزایمر متوسط تا شدید را کمی کاهش می دهد. با توجه به عوارض جانبی ممانتین، بیماران اغلب از سردرد، یبوست، و سردرگمی (24) شکایت دارند.



❖ مکمل های دارویی با منشاء طبیعی

Vitamin-E •

در مورد استفاده از ویتامین E در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر نظر متخصص بحث برانگیز وجود دارد.

تنها یک مطالعه بالینی که در آن بیماران ۲۰۰۰ IU واحد از ویتامین E در روز در یک مرحله نسبتاً طولانی مصرف می کنند نشان داد که پیشرفت بیماری کندتر و نیاز بعد مراقبت های بعد از مصرف ویتامین E هیچ تاثیری در زوال شناختی نداشته، حتی بیشتر ، در یک مطالعه مروری Cochrane، آنها دریافتند که دوزهای روزانه ویتامین E با دوز(400) میلی گرم در مدت زمان طولانی نه تنها در بیماران آلزایمر بیماری ، اما در همه افراد شامل مطالعه آنها حتی طول عمر را کاهش می دهد (25) ، بنابراین ویتامین E به عنوان یک درمان کمکی برای بیماری آلزایمر توصیه نمی شود.

Ginkgo biloba •

از عصاره برگ جینکو بیلوبا دهه ها برای بهبود حافظه و توانایی یادگیری ، احتمالاً برای بهبود گردش خون استفاده شده است.

مکانیسم عملکرد فعالیتهای مختلف دارویی عصاره جینکو بیلوبا مانند آزادسازی آزاد کننده محرک (NO اکسید نیتریک) (عامل آرامش بخش اندوتلیوم (EDRF)) و پروستاگلاندین ها (PGI2) و فعالیت آنتی اکسیدانی اثر ضد (عامل فعال کننده پلاکت) و جذب آمین های

بیوژنیک را تا مرحله ظهور قطع می کند (*). علی رغم مطالعات بالینی، همواره در مورد اثرات عصاره جینکو در عملکرد درمانی بیماری آلزایمر هنوز جای سوال دارد. در یک مطالعه شامل ۲۳۶ بیمار با شکل خفیف تا متوسط آلزایمر، از نظر آماری نتایج قابل توجهی در خصوص بهبود عملکرد فعالیت‌های روزمره همچنین توانایی‌های شناختی بوده (26).

در یک مطالعه گسترده بالینی، که اخیراً در یکی از معتبرترین مجله علمی در

(Lancet (Neurology) منتشر شده است که شامل ۲۸۵۴ بیمار بوده که نتیجتاً مصرف

طولانی مدت عصاره برگ استاندارد جینکو پیشرفت بیماری آلزایمر را کاهش نمی دهد

(27)

*Hasenohrl Ru, Nichau CH, Frisch CH (1969). Pharmacol Biochem Bahaw.

• *Resveratrol و Epigalokatehin Galat*

اپی گالوکاتچین گالت (EGCG) مهمترین کاتچین است که در برگ‌های چای سبز (Camellia Sinensis L) یافت می شود. اثرات دارویی این آنتی اکسیدان قدرتمند در مطالعات علمی زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر فعالیت ضد سرطانی و ضد توموری (EGCG) بیان شده است که قابلیت تعدیل فعالیت سیستم ایمنی، و همچنین تصور می شود که باعث کاهش تشکیل لیگومرهای سمی آمیلوئید می شود. همچنین رسوراترول (Resveratrol)، به عنوان یک آنتی اکسیدان جدا شده از پوسته انگور قرمز (Vitis Vinifera L.) می باشد

که اثرات دارویی مشابهی را نشان می دهد. ساختاری هر دو این ترکیبات که می تواند عوامل پاتولوژیک در توسعه بیماری آلزایمر باشد شباهتهایی نزدیک به هم می باشد.

محققان دانشگاه لیدز با تأیید مشاهدات محققان قبلی نشان دادند که رسوراترول و EGCG ساختار فیبریلا ر الیگومرهای آمیلوئید را بازسازی می کنند هر دو ، منجر به تشکیل الیگومرهای پروتئین آمیلوئید، غیر فیبریلا ر می شوند ، که به طور قابل توجهی آنها کمتر به سلولهای مغزی آسیب می رسانند (28 ، 29).

• *Docosahexaenoic (DHA)*

این اسید در روغن ماهی یافت می شود ، روغن ماهی جایی است که ۵ % تا ۱۰ % دوکوزاهگزانوئیک در آن وجود دارد. در واقع منشاء آن جلبک ها میباشند، جایی که از طریق زنجیره غذایی در ماهی جمع می شود.

DHA متداول ترین اسید چرب غیراشباع امگا ۳ در مغز انسان است، زیرا ۴۰٪ از کل اسیدهای چرب اشباع نشده را نشان می دهد ، و در شبکیه تا ۶۰٪ نشان داده شده است.

(DHA) جز Component اساسی غشای پلاسمای عصبی میباشد و در یک مطالعه تصادفی ، توسط محققان دانشگاه کارولینا برای ۱۷۴ بیمار انجام شده است.

بیماران مبتلا به آلزایمر دریافتند که DHA در دوز روزانه ۱,۷ گرم در روز را به طور قابل توجهی پیشرفت بیماری آلزایمر را کاهش نمی دهد، به جز در زیر گروه بیماران مبتلا به بیماران آلزایمر در مراحل اولیه (30).

نتایج مشابهی توسط محققان در یک مطالعه بالینی گسترده که علاوه بر اسید ایکوزاپنتانوئیک (DHA) حاوی روغن ماهی است ، بدست آمده است، این مطالعه در ژورنال JAMA منتشر شده است (31) ، بنابراین نتایج در نظر گرفته شده بود که در آن

با یک ماده افزودنی دیگری به نام Eicosapentaenoic ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) در مراحل اولیه بیماران آلزایمر می تواند عامل مفید و پیشگیری کننده باشد.

• *Kurkumin* (کورکومین)

کورکومین ماده موثری است که در ریشه زردچوبه یافت می شود. محتوای (Zingibeaceae، *Curcuma longa*) در ریزومهای خشک شده از ۴ تا ۸،۶٪ متغیر است.

پودر زردچوبه هزاران سال است که در غذاهای هندی و تایلندی استفاده می شود، با سایر ادویه جات 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 مقایسه ای مشاهده شده است که میزان کمتری از بیماری آلزایمر ۴،۴ برابر کمتر را در بیماران گروه سنی ۷۰-۷۹ هندی نسبت به همان گروه سنی بیماران در ایالات متحده نشان می دهد.

آنها دریافته اند که افراد مسنی که به طور منظم یا حداقل گهگاه از زردچوبه به شکل سس کاری لذت استفاده میکنند، نوعاً بهتر از کسانی که هرگز زردچوبه را مصرف نمی کنند تست MMSE (Mini-Mental State Examination) را کامل می کنند. چندین فرضیه در مورد عملکرد کورکومین مطرح شده است که ماکروفاژهای فعال شده توسط کورکومین، پلاک های آمیلوئید را سریعتر و به میزان بیشتری حذف می کنند.

همچنین تصور می شود که فرآیندهای التهابی مرتبط با سلولهای گلیا را کاهش می دهد و با مهار COX-2 سیکلوکسیژناز و کاهش بیان سیتوکین های پیش التهابی به عنوان یک ضد التهاب سیستمیک عمل می کند (32).

❖ داروهای جدید در حال توسعه

• (Nitromemantin)

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 شده اند ، بنابراین محققان به شدت بدنبال مواد فعال جدید با منشأ طبیعی برای درمان این بیماری هستند.

بنابراین ، محققان موسسه تحقیقات پزشکی سانفورد- برنهام Sanford-Burnham Medical Research نیتروممانتین ، مولکول ممانتین را که با گروه نیترو تکمیل شده را تولید کرده اند. بعد از نه سال مطالعات نشان داده است که پس از چند هفته مصرف نیتروممانتین ، سیناپس ها دوباره فعال می شوند و منجر به هدایت عصبی می شوند.

این همان مکانیسم مولکولی است که محققان قبلاً آن را در خصوص Memantine کشف کرده بودند، فعالیتی که بر اساس آن این گروه در سال ۲۰۰۳ توسط FDA ثبت ماده فعال را تصویب نمودند.

نیتروممانتین نیز میزان اسید گلوتامیک (گلوتامات) را حتی به طور موثر تنظیم می کند و به عنوان آنتاگونیست گیرنده های گلوتاماتی از نوع (N-methyl-D-aspartate) گیرنده های (NMDA) عمل می کند. در حال حاضر مطالعه بالینی فاز آن یک در حال انجام است و در یک مطالعه فشرده عملکرد نیتروممانتین بالینی در حال آماده

سازیست برای کاربرد درمانی آن در بیماران آلزایمری درجه خفیف تا پیشرفته (33) می باشد .

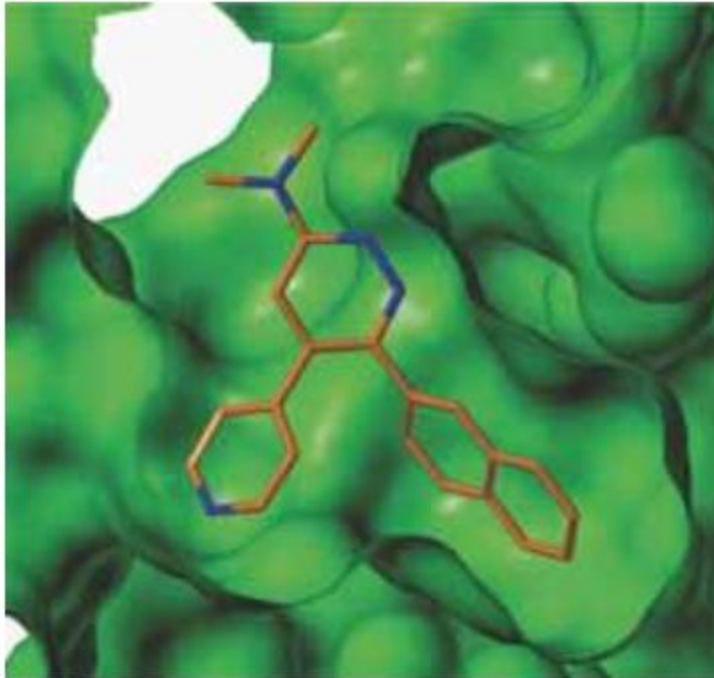
• MW108

MW108 ، ترکیب شیمیایی N-(N-dimethyl-6-(naphthalen-2-yl)-5-(pyridine-4-yl)pyridazin-3-yl) (پیریدازین-۳-آمین) (پیریدین-۴-۵-نفثالین-۲-ایل) (۴-۵-پیریدین-۴-۵-یل)

N, N-dimethyl-6-(naphthalen-2-yl)-5-(pyridine-4-yl)pyridazin-3-yl (amine) ترکیبی است که اخیراً سنتز شده است و به عنوان یک بازدارنده α p38 MAPK کیناز عمل می کند.

در ژوئن ۲۰۱۳ ، تیمی از محققان به سرپرستی L.J. وان الدیکا (L.J. Van Eldika) نتیجه یک نظرسنجی دو ساله را در مجله PLOS One منتشر کردند. آنها با مهار عملکرد آنزیم (p38 α MAPK کیناز) متوجه می شوند که می توانند عملکرد اساسی سیناپس را بازیابی کنند ، در نتیجه پیشرفت اختلال عملکرد شناختی در بیماری آلزایمر را کاهش می دهند (34).

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



Crystal structure of complex between the MW108
Molecule and active site of p38 α MAPK kinase
(Figure from publication 11, open access)

Monoclonal Antibodies Against Beta Amyloid •

علي رغم شناخت و آگاهي به منشا و چگونگي علائم بيماری ، در حال حاضر دو مورد تحقيقاتي در خصوص مولکولهای پروتئينی "مقصر" و عامل پيشرفت بيماری آلزایمر (آمیلوئيد بتا و پروتئين تاو) در جريان مي باشد .

با توجه و هدفمند شدن چرخه توليد داروهای نو ترکیب در بيماران آلزایمري در حال حاضر ، چندین شرکت دارویی وجود دارد که به طور فعال آنتی بادی های مونوکلونال

علیه قسمت های مختلف آمیلوئید بتا تولید می کنند، و در دهه اخیر دو نوع ماده بیولوژیکی بیماری آلزایمر تولید کرده اند.

تولید بخشی از پروتئین آمیلوئید یا پروتئین تاو به عنوان یک آنتی ژن ، که در نتیجه باعث ایمن سازی فعال آنتی بادی های مونوکلونال علیه قسمتی از ساختار مولوکولی آمیلوئید شده است، در ادامه ایمن سازی فعال با مصرف آنتی ژن به خوبی ثابت شده و نیز در مدل های حیوانی نیز با موفقیت انجام شده است ، اما با توجه به بروز بیماری Meningoencephalitic، که در ۶ درصد از افراد حجم نمونه رخ داده بود، داروی مورد تحقیق AN1792 از مطالعات بالینی خارج شد.

در حال حاضر برخی شرکت های نوآورانه دارویی در حال تولید آنتی بادی های مونوکلونال علیه قسمتهای مختلف بتا آمیلوئید هستند. در مرحله بالینی مرحله III آنتی بادی های مونوکلونال انسانی شده Bapinezumab و Solanezumab علیه ترمینال N و قسمت مرکزی بتا آمیلوئید و آنتی بادی مونوکلونال PF04360365 علیه قسمت کربوکسیل بتا آمیلوئید کارگردانی می کنند (Peptida 1-40) ، اخیراً به گروه دسته داروهای مونوکلونال نیز آنتی بادی های Gantenerumab، اولین آنتی بادی انسانی اضافه و مورد تحقیق واقع شد، این آنتی بادی مونوکلونال، نیز علیه بتا آمیلوئید برنامه ریزی شده است. در مراحل اولیه از آزمایشات بالینی نیز آنتی بادهای Fasinumab ، Fulranumab ، Atinumab ، Crenezumab ، Ozanezumab ، Ponezumab و Tanezumab هستند .

عنوان آخرین یافته ها و نتایج از مراکز علمی تحقیقاتی NeuroMedicine نشان می دهد که در حال حاضر با توجه به مکانیزم عمل این داروهای آنتی بادی مونوکلونال هیچ انتظاری از درمان کامل وجود ندارد، و کاهش بتا پلاکتهای آمیلوئید به طور قابل

توجهی بر پیشگیری و کاهش توانایی های شناختی ، عملکردی و رفتاری در بیماران
آلزایمری تأثیر گذار نمی باشد (35,36,37)

❖ تداخلات دارویی با سایر داروها

مهارکننده های کولین استراز منجمله (Galantamin ،Donezepil ،Rivastigmin) مانع هیدرولیز استیل کولین می شوند. اثر تقویت شده استیل کولین باعث ایجاد انقباض در نایژه ها می شود ، باعث افزایش ترشحات برونش و اسپاسم برونش می شود. درمان با مهارکننده های کولین استراز باید در نتیجه ابتلا به اختلال عملکرد تنفسی ، سابقه آسم یا بیماری انسدادی ریوی با احتیاط انجام شود. نظارت بر عملکرد تنفسی هنگام شروع و تنظیم دوز توصیه می شود. استفاده از آتروپین همراه با قطع مهار کننده کولین استراز ممکن است برای ناراحتی جدی تنفسی مورد نیاز باشد. (38-39-40) استفاده از مهارکننده های کولین استراز منجمله (Rivastigmin,Donezepil,Galantamin) با افزایش ترشح اسید معده و انقباضات معده همراه است. درمان با مهارکننده های کولین استراز باید در بیماران مبتلا به زخم معده با احتیاط انجام شود.

از داروهای مهارکننده کولین استراز منجمله (Rivastigmin,Donezepil,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. باید به مراقبین و بیماران توصیه شود.(41,42,43) .

مهارکننده های کولین استراز منجمله (**Rivastigmin, Donezepil, Galantamin**) با تشنج و لرزش همراه بوده اند. درمان با مهارکننده های کولین استراز باید در بیماران مبتلا به اختلالات تشنج با احتیاط انجام شود (46,45,44).

مهارکننده های کولین استراز منجمله (**Rivastigmin, Donezepil, Galantamin**) به دلیل عملکرد دارویی می توانند اثر واگوتونیک بر روی غدد سینه‌سی و دهلیزی بطنی ایجاد کنند که باعث برادی کاردی یا انسداد قلب می شوند. درمان با مهارکننده های کولین استراز باید با احتیاط در بیماران مبتلا به برادی کاردی قبلی یا اختلالات زمینه ای در هدایت قلب انجام شود. اپیزودهای سینکوپال در بیماران با و بدون ناهنجاری های قلبی گزارش شده است. از آتروپین ممکن است برای معکوس کردن برادی کاردی تولید شده توسط مهارکننده های کولین استراز استفاده شود. (49,48,47)

Tramadol •

ترامادول (Tramadol) به ندرت ممکن است باعث تشنج شود ولی ترکیب آن با سایر داروها که می تواند باعث تشنج شود. استفاده از مهارکننده های کولین استراز مانند (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) ممکن است این خطر را افزایش دهد. تجویز این دارو بخصوص برای بیماران که دچار Convulsions و Tremor هستند می تواند خطرناک باشد، تداخل از نوع Major می باشد (50,51,52)

Bupropion •

Bupropion به ندرت ممکن است باعث تشنج شود ولی ترکیب آن با سایر داروها مانند (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) می تواند باعث تشنج شوند، ممکن است این خطر را افزایش دهد، تداخل از نوع Major می باشد. در شرایط کهولت سن و اعتیاد به مشروبات الکلی یا ترک مواد مخدر، سابقه تشنج یا یک وضعیت موثر بر سیستم عصبی

مرکزی مانند تومور مغزی یا ضربه به سر ، حساسیت بیشتری می تواند به وجود آید.
(53,54)

• *Metrizamide و Iopamidol و Iohexol*

قبل از انجام هرگونه روش تصویربرداری که ممکن است Iopamidol و Iohexol و Metrizamide به ستون فقرات مستقیم و یا غیرمستقیم تزریق شود ،گاهی اوقات می تواند باعث تشنج شود و اگر بیمار نیز از داروهای دیگری که می توانند باعث تشنج شوند، مانند (Rivastigmin، Donepezil،Galantamin) استفاده می کند، این خطر ممکن است افزایش یابد. و اگر بیمار کهولت سن داشته باشد ، تحت مشروبات الکلی یا ترک مواد مخدر باشد و یا سابقه تشنج و یا داشتن بیماری در سیستم عصبی مرکزی مانند تومور مغزی یا ضربه به سر ، حساسیت بیشتر میتواند تشدید شود، تداخل از نوع Major می باشد.
(55,56,57)

• *Siponimod و 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 پیشرونده ثانویه فعال در بزرگسالان است. این داروها به عنوان آگونیست گیرنده اسفنگوزین-۱- فسفات (S1P) عمل می کند و لنفوسیت ها را به اندام های لنفاوی محیطی جدا می کند و از محل التهاب مزمن آنها دور می شود.

استفاده از اوزانیمو (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 ، اگرچه 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(58,59))

ومی 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 اتفاق در طی ۵ تا ۶ روز پس از شروع درمان با Siponimod رخ می دهد. (60)

• 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 باید در بیماران با شرایطی 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 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*

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 بوجود خواهد آمد که در برخی دیگر از موارد خطر مرگ نیز وجود دارد.

ترکیبات *Galantamin* ، *Donepezil* ، *Rivastigmin* با گیاهان دارویی *Ginkgo Biloba* می تواند تشنج ها را برای بیماری به همراه داشته باشد. این خطر بالقوه آستانه تشنج ممکن است با بعضی از داروهای 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 ، وسایر ترکیب سه حلقه ای (مانند سیکلوبنزاپرین ، فنوتیازین ها) ، کارباپنم ها ، عوامل کلینیکی ، فلئوروکینولون ها ، اینترفرون ها ، کلروکین ، مفلوکین ، لیندان ، تئوفیلین و سایر داروهای ضد پزشکی دیگر ایجاد شود (61-62).

همچنین تداخلات *Ginkgo Biloba* با آنتی بیوتیک هایی مانند (سیپروفلوکساسین لوفلوکساسین) می تواند باعث تشنج و خطر افزایش دهنده باشد. تجویز *Ginkgo Biloba* با آسپرین ؛ وافارین می تواند خطر خونریزی را افزایش دهد. (63 و 64)

• *Resveratrol و Epigallocatechin Galat*

ترکیبات حاوی *Epigallocatechin Galat* (اپیگالوستاچین گالت) 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 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 به عنوان مکمل مصرف شود ، می تواند مشکلات عمده ای در پانکراس در جنین ایجاد کند.

Conclusion

مدل های سلولی و حیوانی سهم مهمی در درک دقیق تری از مکانیزم های 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 تقلیل گرایانه در تحقیقات AD هنوز نتایج مطلوبی نداشته است.

علی رغم این واقعیت که اکنون ترکیباتی داریم که از تشکیل $A\beta$ در شرایط *in vitro* جلوگیری می کنند و آسیب شناسی $A\beta$ و حتی اختلالات حافظه را در حیوانات از بین می برند ، هیچ یک از آنها در مطالعات بالینی اثر مورد انتظار را ندارند.

شناخت و استفاده از نشانگرهای جدید بیولوژیکی AD امکان بهبود برنامه ریزی آزمایشات بالینی را فراهم می کند ، زیرا آنها نه تنها می توانند به عنوان ابزاری برای تشخیص جامعه بیماران (مرحله اولیه بیماری با شواهد یک روند پاتوفیزیولوژیک) ، بلکه همچنین به عنوان شاخص های جایگزین برای درمان بیماری مورد استفاده قرار گیرند. از طرف دیگر ، ممکن است لازم باشد بیشتر از پیچیدگی سیستم طبیعی آگاهی داشته و به طور همزمان بر روی چندین مکانیسم هدف خود را متمرکز کنیم. بررسی رفتار جداگانه از بیماری های عصبی، التهابی و عروقی منجر به ایجاد فرضیه ساده است که نه (یا به ندرت) در عمل بالینی تایید شده است. بنابراین، ما هنوز در مرحله جستجو برای جایگزین فرضیه (ساده) در مورد علل این بیماری هستیم ، آنها در زمانی که به فوریت نیازمند داروی مناسب برای مقابله با بار اجتماعی و اقتصادی رو به رشد این بیماری هستیم.

Acknowledgment

We would like to thank Dr. Leila Zarepour*

*Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

LITERATURE:

- 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. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 2013; 33 Suppl 1: S185–94
- 3- Di Luca M, Baker M, Corradetti R et al. Consensus document on European brain research. *European Journal of Neuroscience*. 2011; 33: 768–818.
- 4- Alzheimer's A. About one of the most important research processes of the heart. *Neurological 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. *Molecular Neurobiology*. 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 Reviews Neuroscience* 2007; 8: 499–509
- 8- Braak H, Del Tredici K. Evolutional aspects of Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 2013; 33 Suppl 1: S155–61.
- 9- Pimplikar SW. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 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?* *Biochemical Pharmacology* 2013; 85: 289–305.
- 13- Reitz C. *Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review*. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 2012: doi: 10.1155 / 2012/369808.
- 14- Haass C. *Initiation and propagation of neurodegeneration*. *Nature Medicine* 2010; 16: 1201–4.
- 15- Kaye R, Lasagna-Reeves CA. *Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity*. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*. 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*. *Translational Neurodegeneration* 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*. *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. *Biological Psychiatry* 1981;16:95-98
- 23- 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.
- 24-Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2004; 26:980-990.
- .
- 25- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dallal D et al. Meta Analysis: High dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142:37-46.
- 26- 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 Neurology* 2012; 11: 851-859.
- 27- Mishra S, Paslanivelu K . The effect of curcumin on Alzheimer's disease: an overview. *Ann Indian Acad Neurol* 2008; 11: 13-19.
- 28- 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.
- 29- Bieschke J, Russ J, Friedrich RP e t al. EGCG remodels mature alpha-synuclein and amyloid – beta fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad sci USA* 107, 7710-7715.
- 30- 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.
- 31- Quinn JF, Raman R, Thomas RG e t al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA* 210; 304: 1903-1911.
- 32- Talantova M, Sanz-Blasco S, Zhang X e t al. A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2013;110:2518-27.

- 33- 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 (v tisku)
- 34- Panza F., Frisardi V, Imbimbo BP e tal. Bapinezumab: anti – beta-amiloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer’s disease. *Immunotherapy* 2010; 2: 767-782.
- 35- Delrieu J, Ousset PJ, Vellas B . Gantenerumab for the treatment of Alzheimer’s disease. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12, 1077- 1086.
- 36- Panza F., Frisardi V., Solfrizzi V e tal. Immunotherapy for Alzheimer’s disease: from anti-beta-amyloid to tau-based immunization strategies. *Immunotherapy* 2012; 4:213-238.
- 37- Bon J, Koritnik B, Bresjanac, et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdr Vestn* 2013; 82: 164-175.
- 38- Albert A. *The Acridines: Their Preparation, Physical, Chemical, and Biological Properties and Uses*. London, Edward Arnold & Co, 1951.
- 39- Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in the treatment of Alzheimer-like dementia. *Biological Psychiatry* 1981; 16: 95-98.
- 40-Product information. Phospholine iodide (iodide echothiophate). Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
- 41-Information about products. Humorsol Ophthalmic Solution (Democarium Bromide Ophthalmology). Merck & Co, Inc, West Point, PA.
- 42-Product information. Eserine (Physostigmine Ophthalmology). Ophthalmology Ciba Vision, Duluth, GA.
- 43-Product information. Prostigman (neostigmine). ICN Pharmaceuticals Inc, Cost Mesa, CA.
- 44-Product information. Cognex. "Parke-Davis, Morris Plains, NJ.
- 45-Product information. Aricept (donepezil). Pfizer US Pharmaceuticals, New York, NY.

- 46-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
- 47- "Product information. Phospholine iodide (iodide echothiophate)." Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, Pennsylvania
- 48- "Product Information. Prostigman (Neostigmine)". ICN Pharmaceuticals Inc, Cost Mesa, CA.
- 49-Stewart GO "Convulsions after Physostagmine". *Anast Intensive Care* 7 (1979): 283
- 50- Product information. Ultram (tramadol). McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ.
- 51-"Product Information. Humorsol Ophthalmic Solution (Demarcium Bromide Ophthalmology)." Merck & Co, Inc, West Point, Pennsylvania
- 52-Baldessarini RJ, Gelenberg AJ "Safe use of physostigmine". *Am J Psychiatry* 136 (1979): 1608-9
- 53-Janowsky DS, Risch SC, Huey LY, Kennedy B, Ziegler M "Effects of physostigmine on pulse, blood pressure and serum epinephrine levels". *Am J Psychiatry* 142 (1985): 738-40
- 54- Product Information. Humorsol Ophthalmic Solution (Demarcium Bromide Ophthalmology)". Merck & Co, Inc, West Point, Pennsylvania
- 55- Pisani F, Spina E, Oteri G "Antidepressants and anticonvulsants: from laboratory data to clinical practice". *Epilepsy* 40 (Suppl 10) (1999): S48-56
- 56-Gardiner JS, Blough D, Drinkard CR, and others. "Tramadol and Seizures: A Monitoring Study in a Managed Caregiver." *Medication* 20 (2000): 1423-31
57. Product information. Isovue-M-200 (Iovamidol). Bracco Diagnostics Inc, Princeton, NJ.
- 58- "Product Information. Amipac (Metrizamide)" Nycomed Inc, Princeton, NJ.

- 59- Hindmarsh T, Grepe A, Widen L "Metrizamide-phenothiazine interaction: a case report with myelographic seizures". *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 16 (1975): 129-35
- 60- Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, and others. "A prospective study of 102 centers on seizures associated with bupropion." *J Clin Psychiatry* 52 (1991): 450-6
- 61- Shin YW, Erm TM, Choi EJ, Kim SY "A case of prolonged seizure activity after combined use of bupropion and clomipramine". *Clin Neuropharmacol* 27 (2004): 192-194
- 62- 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* 55 (1994): 851-63
63. Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B "A Case of Cerebral Bleeding - Can Ginkgo Biloba Be Involved?" *Postgrad Med J* 77 (2001): 112-3
- 64- Evans V "Plants and the Brain: Friend or Foe" *Effects of Ginkgo and Garlic on Warfarin Use.* *J Neurosci Nurs* 32 (2000): 229-32.