



فارماکوتراپی بیماری آلزایمر

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

پیچیده خارج سلولی (extracellular tangles) تبدیل می‌شوند. این ضایعات نوروفیبریلاتوری از میکروتوبول‌ها همراه با پروتئین tau به صورت هیپرفسفریله ساخته شده‌اند.

از مشخصات دیگر بیماری آلزایمر، آنژیوپاتی آمیلوئیدی و از بین رفتن نورون‌ها و سیناپس‌ها در قشر مغز و بعضی نواحی زیر قشر مغز می‌باشد. آنژیوپاتی آمیلوئیدی (amyloid angiopathy) تقریباً در ۴۰ درصد بیماران دیده می‌شود و نتیجه رسوب β - آمیلوئید در دیواره عروق خونی منته‌ها و پارانشیم مغز بیماران مبتلا به AD می‌باشد. این رسوب‌های آمیلوئیدی می‌توانند باعث ضعیف شدن دیواره عروق خونی شده و منجر به خونریزی داخل مغزی شوند. رسوب β - آمیلوئیدی در عروق خونی هم‌چنین می‌تواند باعث تنگ شدن عروق خونی و ایجاد ایسکمی شود.

بیماری آلزایمر (AD) عادی‌ترین علت ایجاد فراموشی و دمانس (dementia) است. آلزایمر یک بیماری نورو دژنراتیو است که متأسفانه درمان علتی نداشته و شخص مبتلا به آن نمی‌تواند شفا (cure) پیدا کند. در این بیماری توانایی شناخت به‌طور پیش رونده‌ای از دست می‌رود. از لحاظ نوروپاتوفیزیولوژی بیماری دارای دو مشخصه یعنی پیدایش پلاک‌های β - آمیلوئیدی و ضایعات نوروفیبریلاتوری است. پلاک‌های β - آمیلوئیدی، ضمایم دژنره شده آکسونی، آستروسیت‌ها و میکروگلیاها می‌باشد. میکروگلیاها معمولاً در مرکز پلاک و آستروسیت‌ها در اطراف و خارج پلاک‌ها هستند. ضایعات نوروفیبریلاتوری، رشته‌های درهم پیچیده درون سلولی (neurofibrillary tangles) هستند. این رشته‌های نازک غیر طبیعی، در اجسام سلولی و دندریت‌ها بوده و پس از مرگ عصب به رشته‌های

از بین رفتن نورون‌ها (loss of neurons) و سیناپس‌ها در قشر مغز، ابتدا از لایه‌های پایینی شروع شده و سپس به هیپوکامپوس و نهایتاً به نواحی قشری مثل کورتکس فرونتال (پیشانی) و تمپورال (گیجگاهی) می‌رسد. بروز علائم AD طی ۴ مرحله به‌طور پیش‌رونده ظاهر می‌شوند (جدول ۱). این علائم شامل کاهش پیش‌رونده توانایی ذهنی و فانکشنال است که در ادامه همراه با هذیان و توهم می‌شود. پیدایش علائم پیش‌رونده باعث فشار زیاد برای خانواده بیمار شده و نیاز به مراقبت در منزل را در پی داشته و نهایتاً باعث به‌وجود آمدن عدم توانایی حرکتی (شبهه بیماران پارکینسونی) شده و مرگ معمولاً در اثر نومونیا پیش می‌آید. امروزه عقیده بر این است که درمان زود هنگام در مراحل اولیه AD، به‌طور قابل توجهی پیشرفت بیماری از مرحله ۱ به مراحل ۲ و ۳ را به تاخیر می‌اندازد. در حال حاضر بیش از ۳ میلیون نفر فقط در آمریکا گرفتار این بیماری بوده و حدود ۲۷ میلیون بیمار آلزایمری در دنیا وجود داشته و یکی از مشکلات اصلی جامعه سالخورده کشورهای مختلف می‌باشد. یکی از ریسک فاکتورها برای بیماری آلزایمر سن بالا است. نوع early-onset بیماری در افراد جوان‌تر از ۶۵ - ۶۰ سالگی و نوع late-onset در افراد مسن‌تر از ۸۵ - ۸۰ سالگی ایجاد می‌شود. فاکتورهای ژنتیکی و سابقه فامیلی نیز در AD نقش اساسی دارند. ژن‌های presenilin روی کروموزوم‌های ۱، ۱۴ و ۲۱ بوده و جهش در ژن‌های APP (پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید) و presenilin باعث ایجاد بیماری آلزایمر early-onset می‌شود. ریسک فاکتورهای

دیگر، آسیب به سر و بیماری‌های عروقی و کم بودن تحصیلات است که به‌طوری که افراد با تحصیلات کم بیش‌تر دچار AD می‌شوند. هنوز نقش فاکتورهای پاتوژنیک مثل عوامل عفونت‌زا سموم محیطی یا خطاهای متابولیکی در ایجاد بیماری late-onset مشخص نشده است. کمبود ترانس‌میشن کولینرژیک در بیماری آلزایمر به اثبات رسیده و عقیده بر این است که لااقل قسمتی از اختلالات شناختی و فانکشنال مربوط به کم بودن فعالیت سیستم کولینرژیک مغز می‌باشد. در حال حاضر، مهارکننده‌های کولین‌استراز، از پر مصرف‌ترین داروهای سودمند در آلزایمر هستند که کارایی cognitive / functional را افزایش می‌دهند و توسط FDA برای درمان علائم AD تایید شده‌اند. این داروها از طریق مهار کردن آنزیم کولین‌استراز عمل می‌کنند. کولین‌استراز آنزیمی است که استیل کولین را شکسته و به اثر آن روی گیرنده‌های خود خاتمه می‌دهد. دو نوع آنزیم کولین‌استراز وجود دارد: استیل کولین‌استراز (AChE) و بوتیریل کولین‌استراز (BchE). کمبود انتقال کولینرژیک، با پیشرفت بیماری در مراحل پیشرفته شدیدتر می‌شود. با مهار این آنزیم‌ها توسط داروهای آنتی کولین‌استراز، استیل کولین در سیناپس‌های مغز تجمع یافته و فعالیت آن روی گیرنده‌های کولینرژیک افزایش می‌یابد و به این ترتیب کمبود فعالیت کولینرژیک برطرف می‌شود. اولین داروی مورد تایید FDA برای درمان آلزایمر تاکرین (Tacrine) بود که به علت ایجاد سمیت کبدی امروزه به ندرت از آن استفاده می‌شود. سه داروی آنتی کولین‌استراز دیگر که مورد تایید

جدول ۱ - مراحل مختلف بیماری آلزایمر (علایم و نتایج)

stage	prominent features	Types of outcomes
aMCI	Memory complaints predominate	Cognition
Mild	Depression may be present Cognitive decline slow but predominant feature Some instrumental ADL losses	Cognition Instrumental ADL
Moderate	Cognitive decline more rapid Functional decline more rapid Neuro - psychiatric symptoms emerge	Cognition Instrumental and basic ADL Behavior
Severe	Cognitive losses harder to measure Few self - care ADL remaining Neuro - psychiatric symptoms abating parkinsonism emergig	Cognition Self - care Behavior parkinsonism

UPDRS = United Parkinson Disease Rating Scale
aMCI = amnesic mild cognitive impairment
ADL = activities of daily living

انتخابی و برگشت‌پذیر استیل‌کولین‌استراز است که با توجه به نیمه عمر طولانی آن (۷۰ ساعت) می‌تواند با برنامه درمان روزی یک بار (Once daily administration) تجویز شود. درمان با دونپزیل نیاز به تست کردن فانکشن کبدی ندارد. درمان با این دارو معمولاً با دوز ۵ میلی‌گرم در روز شروع شده و پس از ۶ هفته برای ایجاد پاسخ رضایت‌بخش، به ۱۰ میلی‌گرم در روز افزایش داده می‌شود. نشان داده شده که این داروها علاوه بر سودمند بودن در AD، می‌تواند در درمان علایم شناختی در انواع بیماری‌ها مثل مالتیپل اسکلروزیس، سیندرم داون و آسیب تروماتیک مغز نیز سودمند باشند. ریواستیگمین مهارکننده یک ایزو آنزیم ویژه کولین‌استراز (chEI) است که با مصرف آن نیازی

FDA قرار گرفته شامل دونپزیل (Donepezil) ریواستیگمین (Rivastigmine) و گالانتامین (Galantamine) می‌باشند که در اکثر کشورها برای درمان علامتی بیماران مبتلا به AD به کار می‌روند. این آنتی‌کولین‌استرازها نسبتاً به آسانی از سد خونی مغز عبور کرده و به‌طور انتخابی استیل‌کولین‌استراز مرکزی را مهار می‌کنند و علاوه بر AD، در بیماران مبتلا به زوال عقل یا دمانس (dementia)، بیماری ایسکمیک عروق مثل سکته مغزی یا حملات ایسکمیک زودگذر برای اصلاح فانکشن شناخت به کار می‌روند. این داروها علت اساسی بیماری را درمان نکرده و فقط علایم بیماری را درمان می‌کنند. با توجه به مکانیسم اثر این داروها، مصرف آن‌ها ایجاد اثرات شبیه به سیندرم SLUD می‌کند. دونپزیل مهارکننده

به مانیتور کردن فانکشن کبدی نمی‌باشد. این دارو در بیماران مبتلا به AD معمولاً ابتدا ۱/۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز مصرف شده و به تدریج دوز افزایش داده می‌شود تا نتیجه اپتیمال حاصل شود. حداکثر دوز روزانه ریواستیگمین ۶ میلی‌گرم است. از مشخصات بارز ریواستیگمین، فقدان نسبی توانایی آن برای ایجاد تداخل‌های واسطه‌گری شده از طریق سیتوکرم P450 است و پیشنهاد شده که میل ترکیبی برای ایزو آنزیم G₁ استیل کولین‌استراز و نیز بوتیریل کولین‌استراز دارد. اهمیت فانکشنال BChE در بیماران مبتلا به آلزایمر مهم است زیرا نشان داده شده که فعالیت BChE در CSF افراد مبتلا به AD بیشتر بوده و BChE می‌تواند در درمان AD مزیت داشته باشد. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به AD با شدت متوسط تا شدید، با توجه به این که شدت فراموشی افزایش می‌یابد، ولی ظرفیت پاسخ به ریواستیگمین باقی است.

با توجه به این که نشان داده شده تحریک زیادی گیرنده‌های NMDA توسط گلوتامات نیز نقشی در پاتوژنز بیماری آلزایمر دارد، امروزه از آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA مثل ممانتین (memantine) نیز در درمان آلزایمر استفاده می‌شود. این دارو از طریق جلوگیری از اثرات سوء ترنس‌میشن غیر طبیعی گلوتامات، حتی در بیماری آلزایمر پیشرفته سودمند بوده و بهتر از مهارکننده‌های کولین‌استراز تحمل می‌شود.

گلوتامات یک اسید آمینه تحریکی است که دو نوع گیرنده ایونوتروپیک و متابوتروپیک دارد. گیرنده‌های ایونوتروپیک گلوتامات، کانال‌های

یونی cation - specific هستند که به نام ion - channel - forming receptors نامیده می‌شوند و سه زیر نوع به نام‌های NMDA AMPA و KA دارند که با توجه به نام آگونیست‌های اختصاصی خود به این اسامی نامیده شده‌اند. گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات، گیرنده‌های GPCR بوده و سه زیر نوع I و II و III دارند. گلوتامات یک اسید آمینه تحریکی است که انواع این گیرنده‌ها را فعال کرده و نقش اساسی خود در مغز را اعمال می‌کند. این ناقل با غلظت‌های زیاد یک نوروتوکسین بوده و با اثر روی همین گیرنده‌ها و فعال کردن زیادی آن‌ها ایجاد مرگ سلولی می‌کند. در شرایط فیزیولوژیک، حضور گلوتامات در سیناپس، توسط ترانسپورترهای فعال و وابسته به ATP موجود در نورون‌ها و گلیاها تنظیم می‌شود. وقتی سیستم عصبی مرکزی دچار ایسکمی یا کاهش در غلظت گلوکز شود، تولید ATP کم شده و آن هم باعث کاهش برداشت مجدد گلوتامات به پایانه‌های عصبی می‌شود. هم‌چنین غشاء پیش سیناپسی اعصاب گلوتامات ارژیک دپولاریزه شده و باعث آزاد شدن گلوتامات از انتهای این اعصاب می‌شود. این دو اثر در مجموع، باعث افزایش فعال شدن گیرنده‌های پس سیناپسی گلوتامات می‌شود. excitotoxicity، مربوط به فعال شدن گیرنده‌های گلوتامات در CNS است و در پاتوژنز موارد مختلف مثل صرع، سکته مغزی ایسکمیک و ضایعات Post - traumatic دخیل است، زیرا در این شرایط پاتولوژیکی، تولید ATP کاهش یافته و آزاد شدن گلوتامات افزایش می‌یابد. excitotoxicity در بیماری‌های نورودژنراتیو مثل آلزایمر، کره

هوتیگتون و آمیوتروفیک لاترال اسکروزیس (ALS) می‌تواند ایفای نقش کند. داروهایی که گیرنده‌های NMDA را بلاک کرده یا آزاد شدن گلوتمات را کاهش می‌دهند در مدل‌های تجربی حیوانی، علایم پاتولوژیک بیماری‌های نورودژنراتیو را کاهش می‌دهند.

■ دونپزیل (Aricept)

دونپزیل از راه خوراکی به خوبی جذب شده و در خون ۹۶ درصد به پروتئین‌ها (عمدتاً آلبومین) متصل می‌شود. در کبد توسط سیتوکروم P₄D_۱ و P_۳A_۴ به چهار متابولیت متابولیزه می‌شود. دو متابولیت آن فعال هستند که نهایتاً با اسید گلوکونیک کانجوگه می‌شوند. بهره‌دهی بیولوژیک دارو ۱۰۰ درصد است. نیمه عمر حذف دارو ۷۰ ساعت بوده و رسیدن به غلظت یکنواخت، ۱۵ روز طول می‌کشد. راه دفع دارو کلیه است. از اثرات جانبی دونپزیل می‌توان به سردرد، تهوع، اسهال و عوارض قلبی عروقی (درد سینه، هیپرتانسیون، هیپوتانسیون فیبریلاسیون بطنی، گر گرفتگی) خواب دیدن غیر طبیعی، تکرر ادرار، آرتریت و اسپاسم‌های عضلانی اشاره نمود. دونپزیل با بعضی از داروها تداخل اثر ایجاد می‌کند. کتوکونازول و کینیدین متابولیسم دونپزیل را مهار و اثرات سمی آن را افزایش می‌دهند. مصرف توام آگونیست‌های کولینرژیک مثل بتانکول و سوکسینیل‌کولین باعث ایجاد اثر سینرژیک می‌شود. اثر دونپزیل در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای ایجاد کننده القا آنزیمی مثل ریفامپین فنی‌توئین، کاربامازپین، فنوباریتال و دگزامتازون کاهش می‌یابد. داروهای آنتی‌کولینرژیک مرکزی

مثل بنزتروپین نیز اثر دونپزیل را خنثی می‌کند. داروهای مهارکننده کولین‌استراز ممکن است اثرات واگوتونیک ایجاد کرده و موجب برادیکاردی و یا بلاک قلبی (در بیماران با یا بدون سابقه بیماری قلبی) و حملات سنکویی شوند. دونپزیل باید در بیماران مبتلا به سیندرم Sick sinus یا سایر ناهنجاری‌های هدایتی دهلیزی، در بیماران مبتلا به تشنج، COPD و آسم با احتیاط مصرف شود. در مادران شیرده از مصرف آن اجتناب شود. در بیمارانی که سابقه زخم معده داشته یا تحت درمان با NSAIDs می‌باشند دونپزیل باید با احتیاط مصرف شود. دونپزیل به صورت وابسته به دوز ایجاد تهوع استفراغ و اسهال می‌کند. آنتی‌کولینرژیک‌هایی با نیتروژن نوع سوم (مثل آتروپین سولفات) با دوز ۱ تا ۲ میلی‌گرم از راه داخل وریدی به‌عنوان آنتی‌دوت برای موارد overdose توصیه شده است. در حالی که مصرف هم‌زمان سایر داروهای کولینومیمتیک همراه آنتی‌کولینرژیک‌های با نیتروژن نوع چهارم (مثل گلیکوپیرولات) تغییر غیر عادی در فشار خون و ریت قلب مشاهده شده است.

■ ریواستیگمین (Exelon)

ریواستیگمین از راه خوراکی با معده خالی سریع جذب شده و در عرض یک ساعت جذب کامل می‌شود. حجم توزیع دارو ۲/۷ L/kg - ۱/۸ و میزان اتصال آن به پروتئین در خون ۴۰ درصد است. ریواستیگمین توسط کولین‌استراز شدیداً متابولیزه می‌شود. متابولیت حاصله در کبد N - دمتیله و گانجوگه (با سولفات) می‌شود. کینتیکس ریواستیگمین با دوز ۳ میلی‌گرم در روز خطی و

بیماران مبتلا به سیندرم Sick sinus، برادیکاردی یا مبتلا به ناهنجاری هدایت دهلیزی، بیماری‌هایی همراه با تشنج، COPD و آسم باید با احتیاط مصرف شود. کپسول‌های (۱/۵، ۳، ۴/۵ و ۶ میلی‌گرمی) ریواستیگمین بدون جویده شدن باید همراه غذا (صبحانه و شام) بلعیده شوند. برای بیمارانی که قادر به بلعیدن کپسول نیستند فرآورده به صورت محلول خوراکی (۲mg/ml) وجود دارد که همراه آب، شیر یا آب میوه مصرف می‌شود.

■ گالاتامین (Reminyl)

گالاتامین آنتی‌کولین‌استراز رقابتی و برگشت‌پذیر مرکزی عمل کننده است که استیل‌کولین را در قشر مغز افزایش داده و از طریق تحریک گیرنده‌های نیکوتینی پیش‌سیناپسی، باعث افزایش آزاد شدن استیل‌کولین می‌شود.

جذب گالاتامین از راه خوراکی سریع و کامل است. حجم توزیع دارو ۲/۶ L/kg - ۱/۸ است. غلظت آن در مغز ۲ تا ۳ برابر بیش‌تر از پلاسما است. ۱۸ درصد به پروتئین‌های خون متصل می‌شود و در کبد توسط CYP2D6 و CYP3A4 متابولیزه شده و تبدیل به اپی‌گالاتامینون و گالاتامینون می‌شود که هر دو اثر آنتی‌کولین‌استراز (۱۳۰ بار کم‌تر از داروی مادر) دارند. بهره‌دهی بیولوژیک دارو ۸۰ تا ۱۰۰ درصد و نیمه عمر آن ۸ - ۶ ساعت است. حدود ۲۵ درصد دارو از ادرار دفع می‌شود. گالاتامین به صورت قرص‌های ۴ و ۸ میلی‌گرمی و محلول خوراکی ۴mg/ml ساخته شده است. باید همراه غذا (صبحانه و شام) خورده شود. دوز آن با ۴ میلی‌گرم یک بار در روز

با دوزهای بزرگ‌تر غیر خطی است. بهره‌دهی بیولوژیک ریواستیگمین ۴۰ درصد بوده و نیمه عمر حذف آن ۱/۵ ساعت است. ۹۷ درصد به صورت متابولیت از طریق ادرار دفع می‌شود. کلیرنس ریواستیگمین در افراد بالای ۶۰ سال به طور قابل توجهی کم است ولی تعدیل دوز توصیه نشده است. دوز دارو برحسب تحمل دارو توسط بیمار تنظیم می‌شود. در نارسایی کبدی نیز تعدیل دوز توصیه نشده است.

از عوارض جانبی ریواستیگمین می‌توان به سردرد و سرگیجه، احساس خستگی، توهّمات و حالت تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، درد شکم، یبوست، نفخ، کاهش وزن، هیپرتانسیون عفونت‌های دستگاه ادراری، ضعف عضلانی تره‌مور و علائم شبیه انفلوآنزا نام برد. مصرف هم‌زمان ریواستیگمین همراه با β - بلاکرها و CCBs، خطر افزایش برادیکاردی را افزایش می‌دهد. ریواستیگمین اثر آگونیست‌های کولینرژیک را تشدید می‌کند. سیگار تا ۲۳ درصد کلیرنس ریواستیگمین را افزایش می‌دهد. اثر داروهای بلاک کننده NMJ از نوع دپلاریزه کننده توسط ریواستیگمین افزایش می‌یابد. مصرف توام دیگوکسین و ریواستیگمین باعث افزایش خطر برادیکاردی می‌شود. با مصرف ریواستیگمین وقوع تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و کاهش وزن به ویژه در خانم‌ها قابل توجه است. ریواستیگمین در بیماران با سابقه زخم‌های گوارشی یا تحت درمان با NSAIDs باید با احتیاط مصرف شود. ریواستیگمین در بیمارانی که تحت بیهوشی بوده و شل کننده عضلانی از نوع سوکسینیل‌کولین دریافت می‌کنند باید با احتیاط مصرف شود. در

■ ممانتین (Namenda)

ممانتین با متصل شدن به گیرنده‌های NMDA باعث بلاک شدن اثر گلوتامات شده و اثر گلوتامات در پاتوژنز بیماری آلزایمر (یعنی تحریک زیادی گیرنده‌های NMDA) را کاهش می‌دهد. به صورت قرص‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم ساخته شده که درمان با دوز آغازی ۵mg/day شروع شده و در هر هفته ۵ میلی‌گرم اضافه می‌شود تا به ۲۰mg/day برسد. دوزهای بزرگ‌تر از ۵mg/day، در دو قسمت مصرف می‌شوند. ممانتین از راه خوراکی همراه غذا یا بدون غذا مصرف می‌شود. حجم توزیع آن ۱۱ - ۹ L/kg بوده و ۴۵ درصد به پروتئین‌های خون متصل می‌شود. در کبد تا حدودی متابولیزه شده و عمدتاً دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر ترمینال دارو ۶۰ تا ۸۰ ساعت است. کلیرنس ممانتین در صورت قلیایی شدن PH ادرار تا ۸۰ درصد کم می‌شود و لذا همراه داروهایی مثل استازولامید و بیکربنات سدیم باید با احتیاط مصرف شود. ممانتین در بیماران با کلیه و کبد آسیب دیده با احتیاط مصرف شود.

به مدت ۴ هفته شروع می‌شود. اگر ۸ میلی‌گرم در روز تحمل شود دوز به ۸ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۴ هفته افزایش داده شده و در صورت تحمل شدن این دوز، می‌تواند به ۱۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز افزایش داده شود. در صورت وجود آسیب خفیف کلیوی، حداکثر دوز دارو ۱۶mg/day است و اگر کلیرنس کلیوی کم‌تر از ۱۰ میلی‌لیتر در دقیقه باشد دارو توصیه نمی‌شود.

از عوارض جانبی گوارشی دارو می‌توان به تهوع استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، درد شکم و نفخ اشاره نمود. سردرد و سرگیجه، اختلال خواب و تره‌مور از عوارض مرکزی دارو هستند. دارو می‌تواند برادیکاردی درد سینه و سنکوپ ایجاد کند. گالانتامین در بیماران مبتلا به آهسته بودن سرعت هدایت دهلیزی و یا بیمارانی که داروی کاهش دهنده سرعت در گره SA و AV دریافت می‌کنند باید با احتیاط مصرف شود. در بیماران مبتلا به آسم و COPD نیز باید با احتیاط مصرف شود. گالانتامین می‌تواند اثر سوکسینیل کولین در NMJ را شدیدتر بکند.

گالانتامین با بعضی از داروها ایجاد تداخل اثر می‌کند. بتابلاکرها و آمیودارون، وراپامیل و دیلتیازم باعث افزایش برادیکاری می‌شوند. سایمتیدین و کتوکونازول و سایر مهارکننده‌های CYP3A4 و CYP2D6، باعث افزایش غلظت خونی گالانتامین می‌شوند. مصرف هم‌زمان گالانتامین با داروهای کولینرژیک و آنتی‌کولینرژیک به ترتیب باعث ایجاد اثر سیزژیستی و آنتاگونیستی می‌شود.

منابع

1. Cumming SJL. cholinesterase inhibitors: a new class psychotropic compounds. AmJ psychiatry. 2000, 157:1-15
2. kester M. et al. Alzheimer's disease. in: Elsevier's integrated pharmacology. Mosby Elsevier, 2007, pp: 901
3. Sattler R. et al. Distinct roles of synaptic and extrasynaptic NMDA receptors in Excitatory. j of Neuroscience. 2000, 20(1):22-23
4. Sureda FX. Excitotoxicity and the NMDA receptor. <http://www.eurosiva.org/Archiv/Vienna/abstracts/Speakers/Sureda.htm>, 2008