



درمان و مدیریت بیماری آلزایمر

دکتر یاسمن ساعی^۱، دکتر نیایش محبی^۲، دکتر خیرالله غلامی^۲

۱- داروساز

۲- گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ ارزیابی روش درمانی

تاکنون، فقط درمان‌های علامتی برای بیماری آلزایمر در دسترس بوده است. داروهای مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا برای درمان بیماری آلزایمر، انتقال‌دهنده‌های عصبی استیل‌کولین یا گلوتامات را تعدیل می‌کنند. درمان‌های دارویی استاندارد برای بیماری آلزایمر شامل مهارکننده‌های کولین استراز و آنتاگونیست نسبی N - متیل - D - آسپاراتات (NMDA) هستند.

علایم ثانویه بیماری آلزایمر (به‌عنوان مثال، افسردگی، بی‌قراری، پرخاشگری، توهم، تفکر توهمی و اختلالات خواب) می‌توانند مشکل‌آفرین باشند. علایم رفتاری به‌خصوص شایع هستند و می‌توانند اختلال شناختی و عملکردی را بدتر کنند. گروه داروهای سایکوتروپیک مورد استفاده برای درمان این علایم ثانویه در زیر آمده است:

* ضدافسردگی‌ها

* ضداضطراب‌ها

* عوامل ضدپارکینسون

* مسددهای گیرنده بتا

* داروهای ضدصرع (برای اثرات آن‌ها روی رفتار)

* نورولپتیک‌ها

اکثر مطالعات روی بیماری آلزایمر، عدم تأثیر یا تأثیر محدود داروهای سایکوتروپیک را نشان داده است. اگرچه، مسایل زیادی تفسیر اطلاعات این مطالعات را دشوار می‌سازد.

تحقیقات داروشناسی اخیر در مورد بیماری آلزایمر به‌طور عمده روی توسعه داروهای اصلاح‌کننده بیماری تمرکز دارد که می‌توانند سرعت پیشرفت بیماری را کاهش داده یا پاتوفیزیولوژی را برعکس کنند. اهداف این عوامل در دست تحقیق شامل

کاهش تولید بتا آمیلوئید، تجمع و پاک‌سازی آن و همچنین فسفریلاسیون و سرهم شدن پروتئین تائو بوده است. هیچ یک از این داروها در کارآزمایی‌های فاز ۳ تأثیری نداشته‌اند. در آینده درمان‌های جراحی جهت تسکین بیماری آلزایمر، می‌تواند شامل استفاده از دستگاه‌هایی برای القا کردن فاکتورهای نوروتروفیک، مانند فاکتورهای رشد باشد.

بستری شدن بیمار با هر علت که ممکن است درمان بیمار را پیچیده‌تر کند، حایز اهمیت است. در صورتی که بیمار برای خودش و دیگران خطر آفرین شود، بستری شدن بیمار به مدت کوتاه برای تسهیل جلوگیری از فرآیندهای عفونی و متابولیک و تنظیم داروهای سایکوتروفیک لازم است.

متداول‌ترین دلیل برای پذیرش طولانی‌مدت مراکز مراقبت، این است که سرپرستی ۲۴ ساعته در خانه امکان‌پذیر نیست و یا باعث اضطراب پرستار و فرسودگی شغلی می‌شود.

■ درمان بیماری خفیف تا متوسط

تشخیص و درمان زود هنگام بیماری آلزایمر، حفظ بالاترین سطح توانایی شناختی و عملکردی را برای بیمار امکان‌پذیر می‌سازد. مهارکننده‌های کولین‌استراز و تمرینات ذهنی به این منظور استفاده می‌شوند که از زوال شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر پیشگیری کنند و یا آن را به تأخیر بیندازند.

■ مهار کولین‌استراز

شواهد متعددی دلالت بر این دارند که سیستم‌های کولینرژیک که پردازش اطلاعات را در هیپوکمپ و نئوکورتکس تعدیل می‌کنند،

در مراحل ابتدایی بیماری آلزایمر آسیب می‌بینند. مشاهدات نشان می‌دهند که بعضی از تظاهرات بالینی بیماری آلزایمر به دلیل فقدان عصب‌دهی کولینرژیک به قشر مغز است.

مهارکننده‌های کولین‌استراز مرکزی از شکسته شدن استیل کولین جلوگیری می‌کنند. مواردی از این عوامل برای درمان بیماری آلزایمر توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده‌اند. به شرح زیر:

* دنپزیل (Aricept, Aricept OTD)

* ریواستیگمین (Exelon, Exelon Patch)

* گالاتامین (Razadyne, Razadyne ER)

همه مهارکننده‌های کولین‌استراز فایده نسبتاً کمی در سنجش‌های عملکرد شناختی و فعالیت‌های روزانه زندگی داشته‌اند. بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های کولین‌استراز در مقایسه با بیمارانی که دارونما دریافت کرده‌اند، با سرعت کمتری دچار زوال سنجش‌های شناختی و عملکردی شده‌اند. مهارکننده‌های کولین‌استراز علت اصلی تحلیل نوروپاتی‌های کولینرژیک را هدف قرار نمی‌دهند. این تحلیل نورونی در طول مدت بیماری ادامه پیدا می‌کند. مهارکننده‌های کولین‌استراز می‌توانند تظاهرات غیر شناختی بیماری آلزایمر را کاهش دهند، مانند بی‌قراری، سرگردانی و رفتار نامناسب اجتماعی.

با این که اصولاً انتظار می‌رود سودمندی مهارکننده‌های کولین‌استراز در مراحل ابتدایی و متوسط بیماری آلزایمر محدود باشد، این عوامل در بیماری پیشرفته نیز مفید هستند (زیرا کمبود کولینرژیک در مراحل بعدی بیماری شدیدتر

(۳۱/۵) رویداد در مقابل ۱۸/۶ به ازای هر ۱۰۰۰ نفر در سال). همچنین مشخص شد که سایر حوادث مربوط به سنکوپ از جمله مراجعه به بیمارستان به دلیل کاهش ضربان قلب، قرار دادن ضربان‌ساز دائمی و شکستگی لگن در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های کولین‌استراز شایع‌تر است. استفاده از مهارکننده کولین‌استراز در بزرگسالان مسن‌تری که مبتلا به زوال عقل هستند، با افزایش خطر حوادث ناشی از سنکوپ ارتباط دارد. خطر استفاده از مهارکننده‌های کولین‌استراز در مقابل فواید آن‌ها باید مورد ارزیابی قرار گیرد.

گزارش‌هایی مبنی بر زوال شناختی و رفتاری حاد در اثر قطع ناگهانی مهارکننده‌های کولین‌استراز وجود دارد. در بسیاری از این موارد، شروع مجدد مهارکننده کولین‌استراز باعث بهبود قابل توجهی نمی‌شود. این گزارش‌ها دال بر این است که بهترین روش، جایگزینی یک مهارکننده کولین‌استراز با مهارکننده دیگری در همان گروه می‌باشد. دلایل این جایگزینی ممکن است عوارض جانبی ناخواسته یا فقدان اثربخشی آشکار باشد. با این وجود، هیچ اطلاعاتی در مورد زمان مناسب برای جایگزینی در اختیار پزشکان قرار نگرفته است.

به‌طور متداول قبل از شروع یک داروی جدید فعال‌کننده سیستم اعصاب مرکزی، داروی قبلی را به تدریج کاهش می‌دهیم. به هنگام جایگزینی مهارکننده‌های کولین‌استراز نباید از این روش متداول پیروی کنیم. به‌عنوان مثال، یک بیمار که ۱۰ میلی‌گرم دنپزیل دریافت می‌کرده، باید روز بعد برای وی گالاتامین با حداقل دوز ۸ میلی‌گرم در روز و یا احتمالاً ۱۶ میلی‌گرم در روز شروع شود.

می‌شود و سیناپس‌های سالم کمتری باقی می‌مانند). مهارکننده‌های کولین‌استراز در بیماران مبتلا به آلزایمر که هم‌زمان دچار آنفارکتوس هستند و نیز در بیماران مبتلا به دمانس اجسام لویی مفید می‌باشند. غالباً بیماری آلزایمر و دمانس اجسام لویی به‌طور هم‌زمان در یک فرد بروز می‌کند؛ گاهی اوقات جسم لویی گونه دیگری از بیماری آلزایمر نامیده می‌شود.

مهارکننده‌های کولین‌استراز عوارض جانبی مشترکی دارند، شایع‌ترین آن‌ها تهوع، استفراغ، اسهال و سرگیجه است. این عوارض معمولاً وابسته به مقدار مصرف هستند و با افزایش آهسته مقدار دارو تا مقدار مصرف نگهدارنده مطلوب می‌توان عوارض دارو را کاهش داد. به علاوه، با استفاده از مشمع فرایوستی به جای فرم خوراکی دارو می‌توان عوارض جانبی معده - روده‌ای را کاهش داد. از نظر منطقی همان‌طور که داروهای ضد‌موسکارین برای درمان بی‌اختیاری استفاده می‌شوند، مهارکننده‌های کولین‌استراز می‌توانند بی‌اختیاری را تشدید کنند. یک گزارش اجمالی این فرضیه را مورد تأیید قرار داده است.

مهارکننده‌های کولین‌استراز مورد استفاده در درمان زوال عقل، می‌توانند باعث کاهش ضربان قلب، سنکوپ و جراحات ناشی از افتادن ناگهانی، از جمله شکستگی لگن بشوند. در یک مطالعه روی بزرگسالان مسن‌تر که به دلیل زوال عقل، مهارکننده کولین‌استراز دریافت می‌کردند، مشخص شد که مراجعه به بیمارستان به علت سنکوپ، در بیماران تحت درمان با مهارکننده کولین‌استراز نسبت به بیماران گروه شاهد بیشتر بوده است.

هیچ یک از شواهد کنونی استفاده هم‌زمان بیش از یک مهارکننده کولین‌استراز را مورد تأیید قرار نمی‌دهد. باید از تجویز داروهای آنتی‌کولینرژیک مرکزی اجتناب شود.

استفاده از مهارکننده‌های کولین‌استراز و عوامل آنتی‌کولینرژیک، به‌طور هم‌زمان، متداول است که این دو اثر یکدیگر را خنثی می‌کنند. داروهایی با اثرات آنتی‌کولینرژیک، مانند دیفن‌هیدرامین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (به‌عنوان مثال، آمی‌تریپتیلین، نورتریپتیلین) و اکسی‌بوپتیلین (معمولاً برای رفع اسپاسم مثانه استفاده می‌شود)، می‌توانند اختلال شناختی ایجاد کنند. بنابراین، تهیه یک فهرست دقیق از داروهای بیمار اهمیت دارد، به‌طوری که پزشک بتواند مقدار مصرف تمام عوامل آنتی‌کولینرژیک مرکزی را کاهش دهد، یا در حالت بهینه آن‌ها را حذف کند.

■ فعالیت ذهنی برای کمک به توانایی شناختی

بسیاری از بیماران با عملکرد شناختی طبیعی یا با اختلال خفیف نگران هستند که شاید به بیماری آلزایمر مبتلا شوند. تعداد زیادی از متخصصان اعتقاد دارند که فعالیت‌های چالش‌برانگیز ذهنی، مانند حل کردن جدول کلمات متقاطع و پازل، می‌تواند خطر ابتلا به آلزایمر را در این بیماران کاهش دهد. هنوز مشخص نشده که آیا انجام چنین فعالیت‌هایی باعث کاهش نرخ پیشرفت بیماری آلزایمر در بیماران مبتلا می‌شود یا خیر. به‌منظور تشخیص تأثیر این فعالیت‌های شناختی بر پیشرفت بیماری آلزایمر، کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام است.

این فعالیت‌های ذهنی از لحاظ دشواری باید در حد معقول باشند و نیز ترجیحاً تعاملی بوده، طوری طراحی بشوند که بیمار قادر به تشخیص و تصحیح خطاها گردد. مهم‌تر این که، این فعالیت‌ها باید به روشی اجرا شوند که باعث سرخوردگی بیش از حد نشوند و به‌طور ایده‌آل در بیمار برای انجام مداوم آن‌ها انگیزه ایجاد کنند. متأسفانه برای اعتبار بخشیدن به این روش درمانی، آزمایش‌های دقیق و استانداردسازی اندکی انجام شده است.

برخی محققان روش‌های گوناگونی برای بازآموزی شناختی به کار گرفته‌اند که با نام بازتوانی شناختی نیز مطرح شده است. نتایج بحث‌برانگیز باقی‌مانده‌اند و نیز تعیین سودمندی این روش در بیماری آلزایمر نیازمند مطالعات تجربی وسیعی است.

■ درمان حالت متوسط تا شدید بیماری

اعتقاد بر این است که آنتاگونیست نسبی N-Metil-D-Aspartat (NMDA) مماتین (Namenda, Namenda XR)، به‌وسیله بهبود بخشیدن نسبت سیگنال به نویز انتقال گلوتاماترژیک در گیرنده NMDA کار می‌کند. تصور می‌شود انسداد گیرنده‌های NMDA به‌وسیله مماتین، تجمع کلسیم داخل سلولی را کند می‌کند و در نتیجه از آسیب بیشتر عصب جلوگیری می‌کند. این عامل توسط سازمان غذا و داروی آمریکا برای درمان بیماری آلزایمر متوسط و شدید تأیید شده است.

مطالعات مختلف نشان داده که مماتین می‌تواند در ترکیب با مهارکننده‌های کولین‌استراز به‌طور

■ مداخله‌های رفتاری

مداخله‌های رفتاری برای کمک به مدیریت کردن تظاهرات شناختی و رفتاری بیماری آلزایمر، روش‌های بیمار محور تا آموزش پرستار را دربر می‌گیرد. این مداخله‌ها اغلب با درمان‌های دارویی به کار گرفته می‌شوند که این درمان‌های دارویی به‌طور گسترده‌تری مورد استفاده قرار می‌گیرند، مانند ضداضطراب‌ها برای اضطراب و بی‌قراری، نورولپتیک‌ها برای توهم و تفکر توهمی و ضدافسردگی‌ها یا تثبیت‌کننده‌های خلق برای اختلال‌های خلق و تظاهرات خاص (به عنوان مثال، اپیزودهای عصبانیت یا خشم).

نتیجه یک مطالعه در فرانسه نشان داد که برنامه‌های آموزش روان‌شناختی برای پرستاران اصلی بیماران مبتلا به آلزایمر، موجب درک مؤثرتری از بیماری و قدرت مقابله بهتر را فراهم کرد. در صورتی که، این برنامه هیچ تأثیری روی فعالیت‌های زندگی روزمره بیمار نداشته است.

■ عوامل نورولپتیک

در سال ۲۰۰۵، سازمان غذا و داروی آمریکا هشدار جدی را در مورد استفاده از نورولپتیک‌های آنتیپیکال در درمان علائم ثانویه بیماری آلزایمر (مانند بی‌قراری) متذکر شد. تجزیه و تحلیل‌ها حاکی از آن بود که خطر مرگ یا سکته در بیماران تحت درمان با نورولپتیک‌های آنتیپیکال در مقایسه با بیماران دریافت‌کننده دارونما افزایش یافته بود. به همین دلیل، در سال ۲۰۰۸ نیز هشدار جدی در مورد داروهای هالوپریدول، پروکلرپرازین، تیوریدازین و کلرپرومازین داده شد.

مطمئن استفاده شود. استفاده از ترکیب ممانتین با مهارکننده کولین‌استراز، تحت مراقبت قرار گرفتن بیماران مبتلا به آلزایمر را در مراکز مخصوص به‌طور قابل توجهی به تعویق می‌اندازد. براساس مطالعات، استفاده از ممانتین با دنپزیل، عملکرد شناختی را در بیماری آلزایمر متوسط تا شدید تحت تأثیر قرار می‌دهد اما در بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط چنین تأثیری ندارد. سرگیجه، سردرد و گیجی از شایع‌ترین عوارض جانبی ممانتین هستند. در ژوئن سال ۲۰۱۳، سازمان غذا و داروی آمریکا مشمع فراپوستی ریواستیگمین را برای درمان بیماری آلزایمر شدید تأیید کرد. این تأییدیه براساس مطالعه ACTION (فعالیت‌های روزمره زندگی و عملکرد شناختی در بیماران با زوال عقل شدید از نوع آلزایمر) بوده است، که در آن مقدار مصرف بیشتر دارو (۱۳/۳ میلی‌گرم بر ۲۴ ساعت) در مقایسه با مقدار مصرف کمتر آن (۴/۶ میلی‌گرم بر ۲۴ ساعت) بهبود قابل توجهی از لحاظ آماری روی عملکرد شناختی و کارکرد کلی نشان داد.

■ درمان علائم ثانویه

تنوعی از مداخلات رفتاری و دارویی می‌تواند تظاهرات بالینی بیماری آلزایمر مانند اضطراب، بی‌قراری، افسردگی و رفتار سایکوتیک را کاهش دهد. اثربخشی این‌گونه مداخلات از نسبتاً کم و موقتی تا عالی و بلندمدت متغیر است. هیچ عامل یا مقدار مصرف خاصی برای گروه وسیعی از تظاهرات بالینی پذیرفته نشده است. در حال حاضر، سازمان غذا و داروی آمریکا هیچ عامل سایکوتروپیک را برای درمان بیماری آلزایمر تأیید نکرده است.

می‌شود و غالباً شروع آن قبل از زمانی است که بیماری آلزایمر از لحاظ بالینی تشخیص داده شود. بنابراین، تسکین این بیماری که غالباً هم‌زمان با آلزایمر اتفاق می‌افتد، ممکن است منجر به بهبود کارایی شناختی و غیرشناختی شود.

نیت (Nyth) پی برد که سیتالوپرام می‌تواند برای خلق و سایر علائم عصبی - روانی در بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط مفید باشد. سازمان غذا و داروی آمریکا حداکثر مقدار ۴۰ میلی‌گرم در روز و ۲۰ میلی‌گرم در روز را برای افراد مسن توصیه می‌کند، زیرا سیتالوپرام می‌تواند به صورت وابسته به مقدار مصرف باعث طولانی شدن فاصله QT شود.

در یک مطالعه تصادفی دارونما - شاهد روی ۱۸۶ بیمار با احتمال ابتلا به آلزایمر و بی‌قراری قابل توجه از نظر بالینی، درمان ۳۰ میلی‌گرم سیتالوپرام روزانه، بی‌قراری بیمار و پریشانی پرستار را کاهش داد. اگرچه، سیتالوپرام هم‌چنین خطر عارضه حملات قلبی را افزایش و نیز اندکی توانایی شناختی را کاهش داد. نتیجه مطالعه محققان ممکن است کارایی عملی آن را محدود نماید. به علاوه، هم‌زمان با انجام این مطالعات، سازمان غذا و داروی آمریکا هشدار داد که سیتالوپرام می‌تواند فاصله QT را طولانی کند و بیماران مسن تر نباید دوزهای بیشتر از ۲۰ میلی‌گرم استفاده کنند.

وین‌تراب (Weintraub) و همکارانش و پتراکا (Petracca) و همکارانش دریافتند که سرترالین و فلوکستین نسبت به دارونما هیچ فایده کوتاه و بلندمدتی ندارند. به طور مشابه، بانرجی (Banerjee) و همکارانش دریافتند که درمان افسردگی با سرترالین یا میرتازاپین در مقایسه با دارونما

در یک مطالعه آزمایشی روی بیماران مبتلا به آلزایمر با علائم سایکوز یا بی‌قراری که به درمان با هالوپریدول پاسخ داده بودند؛ قطع دارو پس از ۶ ماه، با خطر بالاتر عود بیماری در آن‌ها همراه بود. محققان توصیه کردند در بیمارانی که به درمان آنتی‌سایکوتیک پاسخ داده‌اند، خطر عود بیماری در نتیجه قطع دارو، در مقایسه با عوارض ناشی از ادامه درمان، باید مورد ارزیابی قرار گیرد.

باید در نظر داشت که این عوامل می‌توانند به زوال شناختی کمک کنند. کارآزمایی‌های بالینی آنتی‌سایکوتیک در مورد مطالعه اثربخشی مداخله در بیماری آلزایمر (CATIE-AD) مشخص کرد که آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال، الانزاپین، کوئتیاپین و ریسپریدون در صورت ادامه دادن به مدت یک‌سال با بدتر کردن عملکرد شناختی همراه بوده‌اند.

توصیه عمومی بر این است که جهت کاهش عوارض جانبی از چنین عواملی تا حد امکان کم و با کمترین مقدار مصرف استفاده شود، به خصوص در بیماران ضعیف و مسن. پتانسیل عوامل تخلیه‌کننده دوپامین در بدتر کردن تظاهرات حرکتی دمانس اجسام لویی، موجب افزایش نگرانی ویژه‌ای شده است، زیرا بیماران مبتلا به دمانس اجسام لویی ممکن است حساسیت بسیار زیادی به این عوامل نشان دهند.

■ ضدافسردگی‌ها و تعدیل‌کننده‌های خلق

ضدافسردگی‌ها نقش مهمی برای درمان اختلال‌های خلق در بیماران مبتلا به آلزایمر دارند. افسردگی در بیش از ۳۰ درصد این بیماران مشاهده

که در بعضی از بیماران که به مدت طولانی تحت درمان با داروهای ضدالتهاب بوده‌اند، خطر توسعه آلزایمر کمتر است. با این وجود هیچ کارآزمایی بالینی طولانی‌تر از ۶ ماه انجام نشده که کارایی داروهای ضدالتهاب را در کاهش نرخ پیشرفت بیماری آلزایمر ثابت کند.

اگرچه گزارش‌های قبلی نشان می‌دهد که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، شروع بیماری آلزایمر را به تأخیر می‌اندازد، مطالعه بریتنر (Breitner) و همکارانش نشان داد که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی از بیماری آلزایمر جلوگیری نمی‌کند، یا این که حداقل از بروز آن در افراد خیلی پیر پیشگیری نمی‌نمایند. براساس گزارش‌های کامپیوتری توزیع در داروخانه و غربالگری زوال عقل هر ۲ سال یک‌بار، محققان دریافتند که استفاده زیاد بیماران از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی منجر به افزایش شیوع بیماری آلزایمر می‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که علائم بیماری آلزایمر در سنین پایین‌تر نسبت به کهن‌سالی دیرتر بروز می‌کنند.

■ درمان‌های تجربی

درمان‌های تجربی گوناگونی برای بیماری آلزایمر مطرح شده است. این درمان‌ها شامل درمان‌های ضدآمیلوئیدی، وارونه‌کردن بیش از حد فسفریلاسیون پروتئین تائو، استروژن درمانی، درمان با ویتامین E و درمان با جاروکننده رادیکال آزاد هستند. نتایج بررسی این درمان‌ها به‌طور عمده ناامیدکننده بود.

در ۱۰ سال گذشته، مطالعات زیادی درباره

هیچ فایده‌ای نداشت و خطر عوارض جانبی را افزایش داد.

در یک مطالعه تصادفی، دارونما - شاهد روی ۳۰ بیمار مبتلا به آلزایمر و اختلال‌های خواب، بیمارانی که با ترازودن (۵۰ میلی‌گرم) درمان شدند، در مقایسه با آن‌هایی که دارونما دریافت کردند، به‌طور میانگین هر شب ۴۲/۵ دقیقه (۸/۵ درصد افزایش) بیشتر خوابیدند. درمان با ترازودن یا دارونما هیچ تأثیری روی خواب‌آلودگی بیماران یا چرت‌زدن طی روز و توانایی شناختی یا عملکردی نداشت. سایر تعدیل‌کننده‌های خلق، مانند والپروئیک اسید، می‌توانند برای رفتارهای مخرب و ظهور ناگهانی خشم مفید باشند، که ممکن است بیماران این رفتارها را در مراحل نسبتاً پیشرفته یا پیشرفته بیماری آلزایمر بروز دهند.

نتایج چند مطالعه نشان می‌دهد که داروهای ضدتشنج (به‌طور مثال، گاباپنتین، والپروئیک اسید) می‌توانند در درمان مشکلات رفتاری بیماران مبتلا به آلزایمر نقش داشته باشند. اگرچه، در یک کارآزمایی با ۳۱۳ بیمار مبتلا به مرحله متوسط آلزایمر مشخص شد که در طول ۲۴ ماه درمان با والپرات، بی‌قراری و سایکوز به تعویق نیفتاد، همچنین سرعت زوال عملکردی و شناختی کاهش داده نشد اما عوارض سمی قابل توجهی ایجاد گردید.

■ مهار التهاب مغز

مطالعات زیادی نشان داده است که التهاب شدید در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر ایجاد می‌شود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد

درمان ضد آمیلوییدی انجام شده است تا قطعات آمیلوییدی سمی را در مغز کاهش دهد، از جمله مطالعات زیر:

* واکسیناسیون با گونه‌های آمیلویید
* تجویز آنتی‌بادی ضد آمیلویید منوکلونال
* تجویز ایمونوگلوبولین داخل وریدی که می‌تواند حاوی آنتی‌بادی‌های متصل‌شونده به آمیلویید باشد.
* عوامل انتخابی کاهش‌دهنده آمیلویید
* عوامل شلاته‌کننده برای جلوگیری از بسپارش آمیلویید

* ایجاد شانت در مغز برای کمک به خارج کردن آمیلویید

* مهارکننده‌های بتا - سکر تاز جهت جلوگیری از تولید قطعات بتا آمیلویید
تاکنون هیچ مطالعه فاز ۳ درباره درمان‌های ضد آمیلوییدی، تأثیرگذاری قابل قبولی را به همراه عوارض جانبی نشان نداده است.

افزایش آگاهی درباره نقش اصلی پروتئین تائو در بیماری زایمی آلزایمر، نشان می‌دهد که این پروتئین می‌تواند راهی برای مداخله درمانی فراهم کند. عواملی که می‌توانند از فسفریلاسیون بیش از حد پروتئین تائو جلوگیری کنند و یا آن را وارونه نمایند، تشکیل کلاف‌های نوروفیبریلاری را در سلول عصبی کاهش می‌دهند و مطالعه روی این عوامل ادامه دارد.

درمان با جاروکننده رادیکال آزاد توجه محققان را به خود جلب کرده است، زیرا مقادیر بیش از حد رادیکال‌های آزاد در مغز سمی هستند. با این وجود، هیچ مطالعه‌ای تأثیر جاروکننده‌های رادیکال آزاد

را در درمان علائم شناختی بیماری آلزایمر ثابت نکرده است.

بر طبق مطالعات، واکنش‌های استرس اکسیداتیو، می‌تواند بخشی از بیماری زایمی آلزایمر باشد. در یک مطالعه تعاونی در مورد بیماری آلزایمر، تجویز مقدار بالای ویتامین E (۲۰۰۰ واحد آلفاتوکوفرول در روز) به مدت ۲ سال، سرعت پیشرفت بیماری را در بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط کاهش داد. به احتمال زیاد این سودمندی در نتیجه خواص آنتی‌اکسیدان ویتامین E است.

یک کارآزمایی روی ۶۱۳ بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط انجام شد. به طور مشابه مشخص شد که مصرف روزانه ۲۰۰۰ واحد ویتامین E سرعت زوال عملکردی را کاهش می‌دهد. در این مطالعه، بیماران به‌طور تصادفی برای دریافت ویتامین E، ترکیب ویتامین E و ممانتین یا دارونما انتخاب شدند. به‌طور میانگین بیماران بیش از ۲/۲۷ سال پایش شدند. بیمارانی که فقط با ویتامین E درمان شده بودند در مقایسه با گروه دارونما، به ازای هر سال ۱۹ درصد افزایش علائم بالینی آن‌ها، به تعویق افتاد.

به‌علاوه افزایش زمان نیاز به مراقبت، با مقیاس فعالیت پرستار سنجش شد. این مقیاس در گروه تحت درمان با ویتامین E در مقایسه با سایر گروه‌ها، کمترین مقدار بود. ممانتین یا درمان ترکیبی ممانتین و ویتامین E هیچ فایده‌ای نداشتند.

اگرچه، سایر مطالعات حاکی از آن است که دریافت مکمل ویتامین E می‌تواند خطر پیامدهای عارضه قلبی - عروقی را افزایش دهد، بنابراین در حال حاضر استفاده از ویتامین E توصیه نمی‌شود.

■ درمان اصلاح‌کننده بیماری قبل از شروع علائم بالینی

درمان‌های اصلاح‌کننده، شروع بیماری آلزایمر را به تأخیر می‌اندازند و یا سرعت پیشرفت را کاهش می‌دهند. احتمالاً تغییرات مغزی ناشی از بیماری آلزایمر چند دهه قبل از علائم بالینی زوال عقل شروع می‌شود. از این رو، محققان زیادی اعتقاد دارند که اگر درمان با داروهای اصلاح‌کننده در مرحله پیش بالینی آغاز شود، با احتمال خیلی بیشتری مؤثر واقع می‌شود.

بیماران با خطر بالای ابتلا، با روش‌های عصبی-روان‌شناختی، تصویربرداری از عصب و ژنتیک شناسایی می‌شوند. کارآزمایی‌های فاز ۳ برای برخی از درمان‌های بالقوه اصلاح‌کننده بیماری به اتمام رسیده‌اند. از آنجایی که هیچ‌یک از این عوامل تأثیر آشکاری نداشته‌اند، هنوز توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید نشده‌اند.

■ تدابیر مربوط به رژیم غذایی

برای بیماری آلزایمر نیاز به رعایت رژیم غذایی به‌خصوصی نیست. اگرچه کاپریلین (Axona) یک غذای دارویی است که توسط پزشک تجویز می‌شود و به اجسام کتونی متابولیزه می‌شود. هنگامی که مغز برای سوزاندن گلوکز دچار اختلال می‌شود می‌تواند از این اجسام کتونی به‌عنوان انرژی استفاده کند. اسکن‌های تصویربرداری از مغز بزرگسالان مسن‌تر و افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، نشان می‌دهد که برداشت گلوکز توسط مغز به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. طبق یک مطالعه روی ۱۵۲ بیمار مبتلا به مراحل خفیف تا متوسط آلزایمر،

علی‌رغم شواهد مطالعات برون‌تنی مبنی بر اثر حفاظتی استروژن، هیچ اطلاعاتی وجود ندارد که نشان بدهد خانم‌های مبتلا به آلزایمر که تحت درمان با استروژن هستند در مقایسه با خانم‌هایی که دارونما دریافت کردند، علائم کمتری دارند یا سرعت پیشرفت بیماری در آن‌ها کمتر است. علاوه بر این، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی در مورد اثر استروژن در خانم‌های ۶۵ ساله و مسن‌تر، مبتلا به مرحله اولیه آلزایمر با فعالیت شناختی طبیعی، مشخص شد که در حقیقت درمان با استروژن می‌تواند خطر سکته و زوال عقل را افزایش دهد. احتمال کاهش این خطر در صورت شروع درمان با استروژن قبل از ۶۵ سالگی مشخص نشده است.

کلسترول بالا عامل خطر ابتلا به بیماری آلزایمر است و اطلاعات اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که استفاده از استاتین‌ها می‌تواند این خطر را کاهش دهد. یک کارآزمایی در مورد داروی سیمواستاتین در بیماران مبتلا به مرحله خفیف تا متوسط آلزایمر با چربی‌خون طبیعی انجام شد. در این مطالعه مشخص شد که اگرچه درمان با استاتین‌ها به‌طور قابل توجهی مقدار کلسترول را کاهش داد، اما سرعت پیشرفت علائم را کاهش نداد.

روش TMS به‌کار گرفته شده است تا هدف‌های درمانی در بیماری آلزایمر را شناسایی کند و اثرات عوامل دارویی را پایش نماید. هر دو روش‌های TMS و tDCS مورد مطالعه قرار گرفتند تا نقش احتمالی آن‌ها در درمان بیماری آلزایمر مشخص شود. اگرچه، شواهد دال بر این روش‌های درمانی بسیار مقدماتی است.

از رژیم غذایی، افزایش استفاده از میوه، سبزیجات و ماهی غیرپرورشی و تبعیت از الگوی غذایی سخت‌گیرانه با دوره‌های مشخص. همچنین تمام مداخله‌ها موارد زیر را در بر می‌گیرد: برنامه ورزشی، مشاوره در مورد تکنیک‌های کاهش اضطراب و استفاده از انواع مکمل‌ها به صورت روزانه، از جمله ویتامین D3، روغن ماهی، کوآنزیم Q10، ملاتونین و متیل‌کوبالامین. به بیماران زن توصیه می‌شود که در زمان مناسب، درمان جایگزینی با هورمون را که قبلاً قطع شده بود، ادامه بدهند.

■ فعالیت بدنی

فعالیت بدنی منظم و ورزش می‌تواند تأثیر شدیدی بر پیشرفت بیماری آلزایمر و احتمالاً اثر حفاظتی بر سلامت مغز داشته باشد. افزایش سطح سلامت قلبی تنفسی با حجم‌های بیشتر هیپوکمپ در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف ارتباط دارد و این نشان می‌دهد که سلامت قلبی - تنفسی، می‌تواند آتروفی مغز ناشی از بیماری آلزایمر را اصلاح کند. فعالیت هر بیمار باید منحصر به خودش باشد. محیط اطراف بیمار باید امن و آشنا برای وی باشد. فعالیت بیش از حد ممکن است باعث بی‌قراری و اما فعالیت بسیار کم ممکن است منجر به قطع انجام فعالیت و احتمالاً افسردگی گردد. حفظ ساختار فعالیت‌های روزمره برای کاهش اضطراب بیمار در ارتباط با وعده‌های غذایی، دارو و دیگر فعالیت‌های درمانی (با هدف حفظ عملکرد شناختی) مفید است. بیمار احتیاج دارد که با محیط بیرون ارتباط داشته باشد. پزشک باید بیمار را برای شرکت در فعالیت‌هایی تشویق کند که به آن علاقه دارد و

مشخص شد که در روز ۴۵، امتیاز ADAS-Cog در گروه دریافت‌کننده کاپریلین ثابت ماند اما در گروه دارونما کاهش یافت.

همچنین جزییات تغییر امتیاز ADAS-Cog از میزان پایه در مورد ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E، مورد مطالعه قرار گرفت. عملکرد شناختی در بیماران فاقد ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E، تحت درمان با کاپریلین، در مقایسه با بیماران فاقد ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E دریافت‌کننده دارونما، بهبود یافت. در بیماران با ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E، میانگین تغییر امتیاز کلی ADAS-Cog، در تمام زمان‌ها در اصل برای هر دو گروه یکسان بود و بیشتر بیماران در روزهای ۴۵ و ۹۰ به جای بهبود دچار زوال شدند.

یک مداخله جدید در شیوه زندگی بیماران مبتلا به آلزایمر می‌تواند زوال شناختی را برگرداند. مطالعه‌ای روی ۱۰ بیمار، که حافظه‌شان را در اثر بیماری آلزایمر، اختلال شناختی خفیف و یا اختلال شناختی فاعلی از دست داده بودند، انجام شد. محققان دریافتند که باید مداخله‌ای کامل در شیوه زندگی شخصی افراد انجام گیرد تا کمبودهای متابولیکی آن‌ها را نشان بدهد. این کمبودهای متابولیکی براساس آزمون‌های آزمایشگاهی شناسایی شده بودند. همان‌طور که مداخلات انعطاف‌پذیری، مغز بیماران را تحت تأثیر قرار می‌داد باعث بهبود از دست دادن حافظه شد. فعالیت شناختی به صورت فاعلی یا مفعولی در ۹ مورد از ۱۰ بیمار ظرف مدت ۳ تا ۶ ماه بهبود یافت. اگرچه مداخله‌ها، متناسب هر بیمار بود، همه آن‌ها شامل موارد زیر بود: حذف کربوهیدرات‌های ساده

انجام شد؛ ۳ ماه محدودیت دریافت کالری (۳۰ درصد کاهش) باعث افزایش قابل ملاحظه‌ای در امتیازهای حافظه کلامی شد، که این به کاهش مقادیر انسولین پلاسمایی در حالت ناشتا و پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا مربوط بود. بیشترین اثر کاهش کالری روی حافظه در بیماران رخ داد که بیشتر از رژیم تبعیت کرده بودند.

مصرف کم تا متوسط الکل با کاهش خطر توسعه بیماری آلزایمر ارتباط دارد. در مقابل، براساس یک مطالعه در فنلاند، خطر اختلال شناختی در افرادی که مشروبات الکلی استفاده نمی‌کنند، افراد دایم‌الکمر و کسانی که در مصرف زیاده‌روی می‌کنند، در مقایسه با افرادی که کم تا متوسط می‌نوشند، افزایش یافت. اگرچه از بین کسانی که مشروبات الکلی استفاده نمی‌کردند، این خطر محدود به کسانی بود که فاقد ال E4 آپولیپوپروتئین E بودند.

■ خلاصه دارو درمانی

اصلی‌ترین قسمت درمان بیماران مبتلا به آلزایمر استفاده از مهارکننده‌های کولین‌استراز مرکزی است. این عوامل کاهش استیل‌کولین در قشر مغز و هیپوکمپ را جبران می‌کنند. آنتاگونیست نسبی N - متیل - D - آسپاراتات (NMDA) برای درمان شکل متوسط تا شدید بیماری مورد تأیید قرار گرفته است.

داروهای متعددی برای درمان علائم ثانویه بیماری آلزایمر استفاده می‌شوند، از جمله ضدافسردگی‌ها، عوامل ضداضطراب و عوامل آنتی‌سایکوتیک.

باعث تحریک توانایی شناختی او می‌گردد، اما موجب اضطراب نمی‌شود. این فعالیت‌ها از تنوع زیادی برخوردار هستند و ممکن است شامل بازدید از موزه، پارک، یا رفتن به رستوران باشند.

■ پیشگیری از بیماری آلزایمر

هیچ روش اثبات شده‌ای برای پیشگیری از بیماری آلزایمر وجود ندارد. طبق شواهد، عمدتاً اپیدمیولوژیک، روش زندگی سالم می‌تواند خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش دهد. فعالیت‌های بدنی، ورزش و سلامت قلبی - تنفسی می‌تواند نقش محافظت‌کننده داشته باشند.

طبق یک مطالعه در فرانسه، روی ۸۰۸۵ شرکت‌کننده ۶۵ ساله و مسن‌تر که دچار زوال عقل نبودند، مصرف میوه‌ها، سبزیجات، ماهی و روغن‌های غنی از امگا ۳، ممکن است خطر ابتلا به زوال عقل و بیماری آلزایمر را به‌خصوص در افراد فاقد ژنوتیپ E4 آپولیپوپروتئین E، کاهش بدهد.

اگرچه هیچ توصیه قطعی در مورد رژیم غذایی نمی‌توان کرد، به‌طور کلی، الگوهای تغذیه‌ای که به‌نظر می‌رسد برای جلوگیری از بیماری آلزایمر مفید باشند، متناسب با رژیم غذایی مدیترانه‌ای است. تبعیت از این نوع رژیم غذایی، به همراه رعایت توصیه‌هایی در مورد فعالیت بدنی، باعث کاهش خطر اختلال‌های قلبی - عروقی و متابولیک می‌شود.

مطالعه‌ها روی حیوانات حاکی از آن است که رژیم‌های کم کالری برای عملکرد شناختی در زمان پیری سودمند است. یک مطالعه در آلمان روی ۵۰ فرد مسن سالم با وزن طبیعی تا وزن زیاد

■ مهارکننده‌های کولین استراز

□ خلاصه گروه

مهارکننده‌های کولین استراز برای تسکین کمبود کولینرژیک استفاده می‌شوند. هر ۳ مهارکننده کولین استراز که در حال حاضر مورد تأیید هستند، (به‌عنوان مثال، دنپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین) استیل کولین استراز را در سیناپس عصبی مهار می‌کنند (کولین استراز اختصاصی).

ریواستیگمین، بوتیریل کولین استراز را هم مهار می‌کند. اگرچه مقدار بوتیریل کولین استراز ممکن است در بیماری آلزایمر افزایش یابد، مشخص نیست که ریواستیگمین تأثیر بالینی بیشتری نسبت به دنپزیل و گالانتامین داشته باشد.

گالانتامین مکانیسم عمل دیگری هم دارد؛ این دارو هم‌چنین به‌صورت پیش‌سیناپسی، تعدیل‌کننده گیرنده نیکوتینی است. هیچ اطلاعاتی وجود ندارد که نشان دهد مکانیسم دوم از نظر بالینی حایز اهمیت است.

□ دنپزیل

دنپزیل برای درمان زوال عقل ناشی از آلزایمر کاربرد دارد. دنپزیل در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط و هم‌چنین متوسط تا شدید، کارایی دارد. این دارو به‌صورت انتخابی، استیل کولین استراز را مهار می‌کند و فراهمی زیستی استیل کولین را افزایش می‌دهد. آنزیم استیل کولین استراز مسؤؤل تخریب استیل کولین است. نیمه عمر طولانی دنپزیل، مدت زمان طولانی را برای دسترس بودن دارو جهت اتصال به محل گیرنده فراهم می‌کند. هیچ مدرکی دال بر تأثیر تجویز دنپزیل در بیماری زمینه‌ای زوال عقل

موجود نیست.

مقدار مصرف پیشنهادی برای بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط، ۱۰-۵ میلی‌گرم یک‌بار در روز است. بیماران مبتلا به آلزایمر متوسط تا شدید می‌توانند ۱۰ یا ۲۳ میلی‌گرم، یک‌بار در روز، دریافت کنند.

□ ریواستیگمین

ریواستیگمین خوراکی برای درمان زوال عقل از نوع آلزایمر خفیف تا متوسط کاربرد دارد. مقدار مصرف پیشنهادی اولیه ۱/۵ میلی‌گرم، دو بار در روز، به‌صورت خوراکی است. حداکثر میزان قابل استفاده ۱۲ میلی‌گرم در روز، به‌صورت خوراکی است. ریواستیگمین دارویی قوی، مهارکننده انتخابی استیل کولین استراز مغزی و بوتیریل کولین استراز است.

در حالی که مکانیسم عمل دقیق ریواستیگمین نامشخص است، ادعا می‌شود که اثر درمانی‌اش را با تقویت فعالیت کولینرژیک اعمال می‌کند. افزایش غلظت استیل کولین، به‌وسیله مهار برگشت‌پذیر هیدرولیز آن (توسط استیل کولین استراز) اتفاق می‌افتد.

مشمع فراپوستی ۱۳/۳ میلی‌گرم بر ۲۴ ساعت، برای تمام مراحل بیماری آلزایمر، از جمله مرحله شدید آن تأیید شده است. در ابتدا، مقدار دارو باید به آهستگی افزایش داده شود.

□ گالانتامین

گالانتامین برای درمان زوال عقل خفیف تا متوسط ناشی از آلزایمر کاربرد دارد. این دارو فعالیت کولینرژیک مرکزی را تقویت می‌کند و احتمالاً استیل کولین استراز را مهار می‌کند. هیچ

که مشکلات تغذیه‌ای ویژه ناشی از بیماری یا شرایط را جبران می‌کنند. کاپریلیدن غذا - دارویی است که با نسخه پزشک تجویز می‌شود و به اجسام کتونی متابولیزه می‌شود. وقتی براساس اسکن‌های تصویربرداری از مغز فرد مبتلا به آلزایمر باشد، توانایی مغز برای سوزاندن گلوکز دچار اختلال می‌شود. در این شرایط مغز می‌تواند از این اجسام کتونی برای انرژی استفاده کند.

□ کاپریلیدن

کاپریلیدن در مدیریت رژیم غذایی برای فرآیندهای متابولیک ناشی از بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط، کاربرد دارد. به طور عمومی، توصیه می‌شود ۴۰ گرم در روز (یک بسته از پودر کاپریلیدن، حاوی ۲۰ گرم تری‌گلیسیریدهای با طول زنجیره متوسط) همراه با صبحانه تجویز شود.

■ داروهای ترکیبی

□ خلاصه گروه

فرآورده‌های ترکیبی می‌توانند به سهولت تجویز دارو کمک کنند (کاهش تعداد قرص‌ها) و پذیرش بیمار را بالا ببرند.

□ ممانتین / دنپزیل

کپسول ترکیبی حاوی مقدار ثابت ممانتین به صورت طولانی رهش و دنپزیل، با ۲ قدرت موجود است. (۱۴ میلی‌گرم / ۱۰ میلی‌گرم و ۲۸ میلی‌گرم / ۱۰ میلی‌گرم). بیمارانی که ممانتین (۱۰ میلی‌گرم، دو بار در روز، یا ۲۸ میلی‌گرم از شکل طولانی رهش روزی یک بار) و دنپزیل ۱۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌کنند،

مدرکی وجود ندارد که گالاتامین روند زمینه‌ای زوال عقل را تغییر می‌دهد. مقدار مصرف توصیه شده برای فرمولاسیون با رهش سریع، ۴ میلی‌گرم، دو بار در روز، است. فرمولاسیون طولانی رهش، باید با مقدار مصرف ۸ میلی‌گرم، یک بار در روز، داده شود. مقدار مصرف نگهدارنده بعد از افزایش آهسته مقدار دارو، ۲۴ - ۱۶ میلی‌گرم در روز است.

■ آنتاگونیست‌های N-متیل-D-آسپاراتات

□ خلاصه گروه

ممانتین تنها دارو از گروه آنتاگونیست N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) است که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا تأیید شده است. این عامل می‌تواند به تنهایی یا در ترکیب با مهارکننده‌های استیل کولین‌استراز استفاده شود.

□ ممانتین

داروی Namenda برای درمان زوال عقل متوسط تا شدید در بیماران مبتلا به آلزایمر تأیید شده است. مقدار مصرف اولیه برای فرمولاسیون با رهش سریع، ۵ میلی‌گرم، یک بار در روز، است و می‌تواند تا حداکثر مقدار مصرف ۲۰ میلی‌گرم در روز به آهستگی افزایش داده شود. مقدار مصرف اولیه برای فرمولاسیون طولانی رهش، ۷ میلی‌گرم، یک بار در روز، است و می‌تواند به حداکثر مقدار مصرف ۲۸ میلی‌گرم در روز به آهستگی افزایش داده شود.

■ مکمل‌های تغذیه‌ای

□ خلاصه گروه

غذاهای دارویی مکمل‌های رژیم غذایی هستند

گیرنده NMDA و دنیزیل یک مهارکننده استیل کولین استراز است.

می‌توانند داروهای خود را به Namzarc با قدرت ۲۸ میلی‌گرم / ۱۰ میلی‌گرم، روزی یک‌بار، عصرها تغییر بدهند. ممانتین یک آنتاگونیست

منابع

1. [Guideline] Knopman DS. DeKosky ST. Cummings JL. Chui H. Corey-Bloom J. Relkin N. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1143-1153.
2. Winslow BT. Onysko MK. Stob CM. Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician* 2011; 83(12):1403-1412.
3. Massoud F. Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2011; 56(10):579-588.
4. Madhusoodanan S. Shah P. Brenner R. Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: what is the best approach?. *CNS Drugs* 2007; 21(2):101-115.
5. Rolland Y. Abellan van Kan G. Vellas B. Healthy brain aging: role of exercise and physical activity. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(1):75-87.
6. Honea RA. Thomas GP. Harsha A. Anderson HS. Donnelly JE. Brooks WM. Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(3):188-197.
7. Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2010; 6(2):158-194.
8. Maurer K. Maurer U. *Alzheimer: The Life of a Physician and Career of a Disease*. New York: Columbia University Press; 2003.
9. Serrano-Pozo A. Frosch MP. Masliah E. Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011; 3(9):a006189.
10. Brayne C. Richardson K. Matthews FE. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis* 2009; 18(3):645-658.

یادآوری: همکارانی که نیاز به دسترسی به تمامی منابع این مقاله دارند، می‌توانند با دفتر مجله رازی تماس بگیرند.