



13 / Özel Sayı 3 / 2010 (53-60)

13 / Suppl 3 / 2010 (53-60)

Ufuk ERGÜN

İletişim (Correspondence)

Ufuk ERGÜN

Sağlık Bakanlığı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Nöroloji Kliniği, ANKARA

e-posta: ufukergun@yahoo.com

DERLEME

DEMANSTA KOGNİTİF SEMPTOMLARIN GÜNCEL TEDAVİSİ

ÖZ

Demansta etkin tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde AH için kullanılan ilaçlar, kolinerjik ve glutamaterjik iletiyi hedeflemektedirler. Bu tedavilerin patogeneze üzerine etkileri halen belirsiz olsa da semptomları düzeltmektedirler. Hastalığı modifiye edici tedavilerle ilgili süren çalışmalar umut vericidir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı/ilaç tedavisi; Kolinesteraz İnhibitörleri/terapötik kullanım; Amiloid

REVIEW ARTICLE

CURRENT TREATMENT OF COGNITIVE SYMPTOMS IN DEMENTIA

ABSTRACT

Effective treatments are greatly needed for dementia. Current drugs for Alzheimer's disease target cholinergic and glutamatergic neuro transmission. These treatments improve symptoms, although their effects on the pathogenesis are still unclear. Continuing exploratory studies for disease-modifying therapies are promising.

Key Words: Alzheimer Disease/drug therapy; Cholinesterase Inhibitors/therapeutic use; Amyloid



Bugünkü bilgilerimize göre, en sık görülen demans türleri nin kesin tedavisi henüz mümkün değildir. Bununla birlikte halen demans tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar vardır ve yeni tedavi stratejileri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Mevcut tedaviler ve geliştirilmekte olanların çıkış noktaları, patofizyolojik verilere göre oluşturulan hipotezlerdir. Bu yazıda sırasıyla; halen kullanımda olan tedaviler ve daha sonra ise geliştirilmekte olan tedavilerden bahsedilecektir.

Demans tedavisinde kullanılan stratejiler şunlardır;

1. Hastalığı modifiye edici tedaviler
2. Semptomatik tedaviler
3. Koruyucu tedaviler

Demans tedavisinden beklenenler ise;

- Kognitif ve fonksiyonel bozulmayı stabilize etmek ya da yavaşlatmak,
- Davranışsal ve psikiyatrik semptomları tedavi etmek,
- Bakıcı yükünü azaltmak,
- Bakımevi ya da hastaneye yatışı mümkün olduğunca geciktirmektir (1).

Alzheimer Hastalığı (AH) en sık görülen demans türüdür ve diğer çoğu demans gibi evreler halinde ilerlemektedir. AH 'nda halen kullanılmakta olan tedaviler, hastalık sürecini oluşturduğu öngörülen döngünün son evrelerine yöneliktir. Geliştirilmekte olan tedaviler ise, daha erken evreleri hedef almaktadır. Ayrıca, risk faktörlerinin kontrolü ve komorbid hastalıkların tedavisi de demans sürecinin yönetiminde önemlidir.

Kullanılmakta olan tedaviler aslında daha çok semptomlara yöneliktir, hastalık sürecini tam anlamıyla tedavi etme şansı yoktur. Bu nedenle bugünkü şartlarda tedavinin başarısını belirleyen, semptom değişikliklerinin ölçülmesidir. Farklı ölçeklerle yapılan çalışmaların birbir karşılaştırılması mümkün olmasa da, demans ilaçları ile ilgili meta analizler ve Cochrane verilerinin yararlı olduğu düşünülmektedir.

AH ve diğer bazı demanslarda kullanılmakta olan tedavi seçenekleri ve genel özellikleri tablo-1 de sunulmuştur. Kolinesteraz inhibitörleri (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) ve Memantin'in etkinlikleri konusu halen tartışmalı olmakla beraber günümüzde demans tedavisinin temel bileşenlerini oluşturmaktadırlar. Ülkemizde ve Avrupa'da bulunmayan Huperzine A da bir ChEI olup, orta-ileri evre AH için Çin'de ve diyet desteği olarak bazı ülkelerde kullanılmaktadır. (Şekil 1)

Kolinergik İlaçlar

"Eğer kolinergik sistem kognisyonda önemli ve AH'da kolinergik sistem etkilenmişse; AH'nin kognitif ve diğer semptomları, kolinergik iletiyi artırarak yani; asetil kolin (ACh) yıkımını önleyerek, yerine koyarak ya da reseptörleri aktive ederek tedavi edilebilir". (kolinergik hipotez)

Şekil 1- Kolinesteraz inhibitörlerinin etki mekanizmaları.

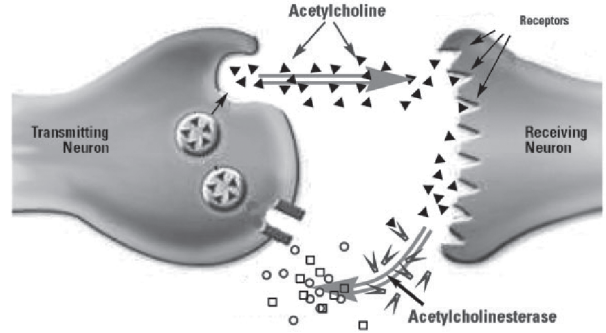
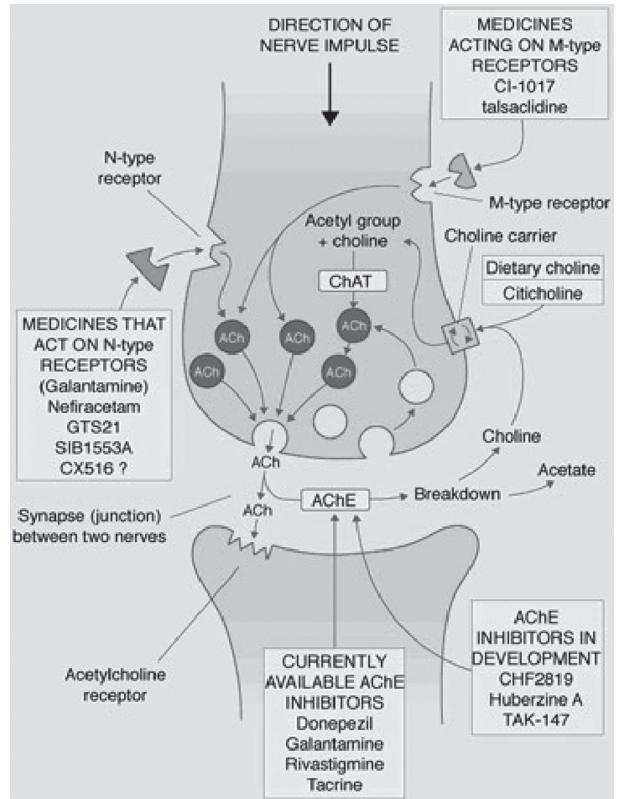
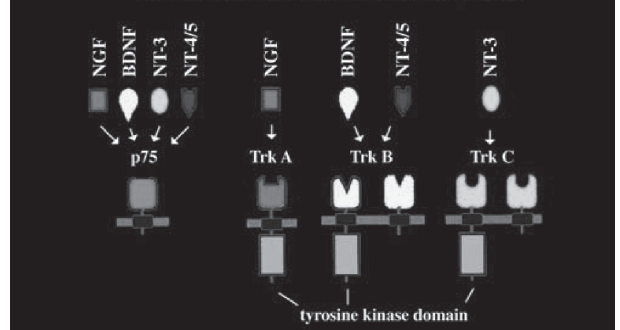


Fig. 1. After signalling, acetylcholine is released from receptors and broken down by acetylcholinesterase to be recycled in a continuous process.



2. ニューロトロフィンとその受容体 Neurotrophins and their receptors



**Tablo 1-** Demans Tedavisinde Kullanılan İlaçların Genel Özellikleri.

Donepezil	1997'den beri kullanımda Piperidin derivativesi Reversibl kolinesteraz inhibitörü AchE için selektivitesi yüksek. BuchE için çok az Hafif-orta-ağır derecede AH için T1/2: 70 saat	Muhtemelen; A β üretimini ve A β 'nın indüklediği toksiteyi azaltır, AchE izoformlarının ekspresyonunu düzenler, nikotinik reseptör ekspresyonunu artırır
Rivastigmin	2000'den beri kullanımda Karbamilat Pseudoirreversibl kolinesteraz inhibitörü BuchE inhibitörü Hafif-orta derecede AH için T1/2: 90 dk	Muhtemelen; A β üretimini ve A β 'nın indüklediği toksiteyi azaltır, AchE izoformlarının ekspresyonunu düzenler, nikotinik reseptör ekspresyonunu artırır
Galantamin	2001'den beri kullanımda Tersiyer alkaloid Reversibl kompetitif kolinesteraz inhibitörü Nikotinik Ach reseptörleri için allosterik modulatör Hafif-orta derecede AH için T1/2 : 7 saat	Muhtemelen; A β üretimini ve A β 'nın indüklediği toksiteyi azaltır, AchE izoformlarının ekspresyonunu düzenler, nikotinik reseptör ekspresyonunu artırır
Memantin	Voltaaj bağımlı NMDA reseptörü için ankompetitif orta derecede afinite Orta-ağır AH için	A β toksitesini azaltır, Tau'nun hiperfosforilasyonunu önler, Mikroglia ile ilintili inflamasyonu azaltır, Astroglıadan nörotrofik faktörlerin salınımı artırır

Sinaptik aralıkta Ach'i yıkan enzimi (kolin asetil transferaz – CAT) inhibe eden Asetil kolinesteraz inhibitörleri; **Donepezil**, **Rivastigmin** ve **Galantamin**'dir. N-metil- D -aspartat (NMDA) antagonisti olan **Memantin** ise farklı bir grup olup glutaminerjik aşırı uyarımı engelleyerek hafıza ile ilgili NMDA reseptörlerini etkiler.

Sağlıklı insanlarda Ach'in, kognisyon ve dikkat ile ilintili olduğu gösterilmiştir (2). Bununla birlikte kognitif süreç, başka nörotransmitterlerin de yer aldığı daha kompleks bir yapıdır. Anatomik ve farmakolojik veriler; Ach'nin, kognitif modülasyonda, dopamin, serotonin, noradrenalin ve glutamin ile ilişkili olduğunu göstermiştir (3). Bu ilişki ayrıca, deneysel çalışmalarda gösterildiği üzere, diğer nörotransmitterlerin salınımını da düzenlemektedir (4). Bu nedenle Ach ekşiğinin tamamlanması, transmitter disfonksiyonunun bir kısmını düzeltirken, hastalık ilerlediğinde nörotransmitter salınım bozukluğu artmakta ve snaptik ileti daha da bozulmaktadır, kognitif etkilenmenin tedavisi daha zorlaşmaktadır.

Kolinesteraz inhibitörleri (ChEI), uzun süreli etki sağlayabilmektedir. ChEI'lerinin nöroprotektif etkisinin de olduğu ve bu etkinin nikotinik reseptörler üzerinden işlediği düşünülmektedir. Böylece kortikal nöron kaybına neden olan patolojik sürece etkiyerek hastalık progresyonunu yavaşlatıkları öngörülmektedir. Özellikle, α 7nAch aktivasyonunun nöroproteksiyonda etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5). α 7nAch

reseptör aktivasyonu ayrıca, fibriler β örtüsü oluşumunu ve insolubl A β 1-42 ve A β 1-40 üretimini azaltır(6). Ancak bu verileri destekleyen in vitro çalışma henüz yoktur.

Kolinesteraz inhibitörlerinin (ChEI); kognisyon, davranış ve global değişim ölçütlerine olumlu etkileri bilinmektedir. Ayrıca veriler tekrar değerlendirildiğinde, daha ağır durumdaki subgrup hastalarda da klinik yararlanımın olduğu gösterilmiştir. ChEI'leri, günlük yaşam aktivitelerini düzeltir, bakıcı yükünü azaltır ve genel olarak bakım giderlerini azaltır (4).

Donepezilin yanarlanma ömrü uzun olduğu için günde tek doz kullanılabilir. AH ve vasküler demansta kullanılır. MCI' daki kullanımının minör yararlanımı olduğu bildirilirken, hafif-orta vasküler kognitif yıkımda ise etkin bulunmuştur (7,8). MS hastalarındaki kognitif yıkımda da denenmiştir. **Donepezil**, yapılan çalışmalarda plaseboya göre etkilidir, ayrıca 10mg/gün dozu da 5mg/gün'e göre daha etkili bulunmuştur (9). **Donepezil** tedavisi kesildiğinde ise, 6 haftalık bir periyod sonrası yapılan değerlendirmelerde, tedavi ile elde edilen kognitif ve global fonksiyondaki yararlanım kaybolmaktadır. **Donepezil** başta olmak üzere diğer ChEI'leri, bradikardiye neden olabilmektedirler (10) .

Rivastigminin ilaç etkileşimi çok azdır (11). Lewy body demansı (12), Parkinsonian demans (13), vasküler demans ve vasküler hastalığı da olan AH hastalarında ek fayda



sağladığı gösterilmiştir (14). **Rivastigminin** oral formunun yan etkileri (özellikle GIS yan etkileri) nedeniyle sıklıkla max doza ulaşamaz ama transdermal uygulama bu etkileri azaltmış görünmektedir. Genel olarak **Rivastigmin** uygulamasında yan etkileri azaltmak için doz titrasyonu yapılır. 1195 hastada, 24 hafta süren çalışmada, primer sonlanma ölçekleriyle belirlendiği üzere; 9.5 mg/gün **Rivastigmine** transdermal formu, 12 mg/gün oral form ile benzer sonuç vermektedir (15).

Phenserin enantiomerleri de kolinesteraz inhibitörleri olup, amiloid üretimine de etkili oldukları gösterilmiştir. Ancak klinik etkilerinin kayda değer olmaması nedeniyle kullanımda değildirlir (16).

Kolinjerjik iletimi artırmak için nikotinik reseptör agonistleri üzerinde çalışmalar vardır. **Ispronicline (AZD-3480)**, selektif bir nikotinik reseptör agonistidir. **Ispronicline**, faz 2 çalışmasında, hafif-orta evre AH hastalarında, Donepezil ve plasebo ile karşılaştırılmış. Ne **Ispronicline**, ne de Donepezil, 12 haftalık tedavi sonunda ADAS-COG 'da önemli değişiklik yapmamışlar. Ama **Ispronicline**'in MMSE'de iyileşmeye neden olduğu ve 20 mg dozu için yapılan post hoc analizde, ADAS-COG üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (17).

EVP-6124 de bir nikotinik $\alpha 7$ reseptör agonisti olup, iyi tolere edilir ve güvenli bulunmuştur. Ayrıca kognitif iyileşme yapabilmektedir. Hafif-orta AH 'da faz 2 çalışması sürmektedir (16).

AH tedavisinde Muskarinik reseptör agonistleri üzerinde de çalışılmıştır ancak etki/yan etki dengesinin sağlanmasında zorluk vardır. Bu grupta **Talsaclidine**, **AF-102B**, ve **AF-267B (NGX-267)** bulunmaktadır (16).

ChEI kullanımında yan etki çıktığında, kaybolana dek doz azaltılır ve max doz daha geciktirilir. Yan etkiler yararlanım bulgularını gölgeleyebilir. Hasta tolere edemiyorsa ilaç değiştirilir. Klinik ilerlediğinde kombinasyon tedavisi önerilir.

Eğer hastada 1 ya da 2 APOE4 alleli varsa ChEI'lerine klinik yanıtın daha az olduğu gösterilmiştir. Hipokampal volümün küçük olması ve hipokampusun içe doğru deformasyonunun olmasının da kolinesteraz tedavisine yanıtı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (18).

ChEI'lerinin etkinlik süresi, Donepezil için 18-24 ay sürebilmektedir, daha sonra etkinlik azalır (19). Tüm kolinesterazlar gözönüne alındığında ise, kontrolsüz çalışmalarda, yararlanım süresinin 4-5 yıl sürebildiği gösterilmiştir ancak bu durum tartışmalıdır.

ChEI ile tedavinin fonksiyonel nöroanatomik göstergesi olarak; AH'da beş aylık **donepezil** tedavisi sonrasında, kranyal MRS'de, tedavinin olumlu etkilerinin göstergesi olan kolin azalması ve inositol/kreatin oranında azalma olduğu gösterilmiştir (20).

Galantamine, MCI ve AH'da etkili bulunmuştur ama vasküler kognitif yıkımda önerilmemektedir (21).

Yeni bir çalışmada ise, ChEI ve **memantin** kombinasyonunun, sırasıyla yalnız ChEI kullanımı ve plaseboya göre, uzun vadeli (4 yıl) izlemde daha yararlı olduğu bildirilmektedir. (22).

Kolinesteraz inhibitörlerinin AH'da kullanımı ile ilgili Cochrane verilerinin özeti (23, 24, 25, 26) Tablo -2'de ve tedavi şemaları ise Tablo -3'de gösterilmiştir.

Tablo 2- AH Tedavisinde Kullanılan Tedavilerin Etkinlikleri Hakkındaki Cochrane Verileri.

DONEPEZİL (23)	23 çalışma, 5272 hasta, hafif-orta-ağır AH, 12- 52 hafta ADAS-Cog, GYA ve davranışta iyileşme.8 10mg/gün etkinliği her ölçüt için>5 mg/gün
RIVASTIGMINE (25)	9 çalışma, 4775 hasta, hafif-orta-ağır AH. ADAS-Cog, GYA ve SD da iyileşme var. 6-12 mg/gün etkili. Yan etki fazla. Transdermal formu içeren bir çalışmada düşük dozdaki patch, oral formdan ve yüksek doz içeren patch'den daha az yan etki yapıyor.
GALANTAMINE (27)	10 çalışma, 6805 tane MCI ve AH. GRS, ADAS-Cog da iyileşme var. Tek doz kullanımın etkisi bölünmüş doz ile aynı. Yan etkiler doza bağlı. MCI'da ölüm hızını artırıyor.(Nedeni X)
Tüm ChEI (24)	13 çalışma, hafif-orta-ağır AH. ADAS-Cog da iyileşme var. GYA ve davranışa etkileri fazla değil. Her üçü de hemen hemen aynı. Ama yan etkide donepezil daha güvenli.



Tablo 3- Kolinesteraz İnhibitörlerinin Tedavi Şemaları.

<p>Donepezil - Minimum terapötik doz 5 mg/gün, 5 mg/gün 1x1 tb ile başlanır, 4-6 hafta sonra 10 mg/gün 1x1 tb.</p>
<p>Rivastigmine – Minimum oral terapötik doz 6 mg/gün, 2x 1.5 mg/gün ile başlanır, aylık intervallerle 2x6 mg/gün. 1 haftadan uzun süre ara verilmişse yeniden titrasyon gerekir. Transdermal formu 5 mg/gün ile başlanıp 10mg/gün doza çıkarılır.</p>
<p>Galantamine – Minimum terapötik doz 8mg/gün, 8 mg/gün ile başlanır, 2x8 mg gün- 2x12 mg/gün ulaşılır. 1 haftadan fazla ara verilmişse yeniden titre edilir.</p>

NMDA Antagonistleri

“Glutamaterjik disfonksiyon, NMDA reseptörlerinin devamlı ve düşük düzeyde aktivasyonuna yol açar. Bu durum, nöronal disfonksiyon yoluyla kognitif bozulma yapar.” (glutamaterjik hipotez).

Memantine, NMDA reseptörlerinin patolojik aktivasyonunu bloke eder. NMDA ve HT3 reseptör antagonistidir. Amantadinle aynı kimyasal gruptadır. Yarılanma ömrü 70 saattir.

Parsiyel hepatik yoldan metabolize olur. Orta-ağır AH'da; kognisyon, GYA ve davranış üzerine etkilidir. Ayrıca vasküler demans, Lewy cisimli demansta da kullanılabilir.

Yan etkileri daha hafif olmakla birlikte hallusinasyon, konfüzyon, ajitasyon görülebilir.

5 mg/gün 1x1 ile başlanıp, haftada 5 mg artırılarak 2x5 mg/gün ⇒ 2x10 mg/gün max doza ulaşılır. ChEI'leri ile kombine kullanımında; kognitif, fonksiyonel ve global ölçütlerle gösterilen yararlanım olduğu bildirilmektedir (27, 28, 29).

ChEI'leri (**Donepezil**, **Rivastigmin**, **Galantamin**) ve Memantin'in orta-ileri evre AH'daki klinik ve cost effective olup olmadığını araştıran geniş bir literatür taramasının sonuçlarına göre;

- **Donepezil**: Kısa süreli izlemde (6 ay) fonksiyonel, davranışsal ölçütlerde yarar sağlıyor, yüksek dozu daha yararlı. Tam zamanlı bakım süresini kısaltıyor.

- **Rivastigmine**: Global ve kognitif skorlarda iyileşme oluyor, yararlanım dozla ilgili. Davranış ve mooda yarar rapor edilmemiş. Tam zamanlı bakım süresini kısaltıyor.

- **Galantamin**: Kognitif ve fonksiyonellik skorlarında iyileşme var. Yararlanım dozla bağlı. Davranış ve mooda etkisi farklı sonuçlar vermiş. Tam zamanlı bakım süresini kısaltıyor.

- **Memantine**: Fonksiyonel ve global ölçütlerde yararlanım var. Kognitif, davranış ve mooda etkisi daha az belirgin. Tam zamanlı bakım süresini kısaltıyor (30).

Demans Tedavisinde Kullanılan İlaçların Yan Etkileri:

- ChEI'leri kullanımında %5-15 yan etkiler çıkabiliyor. Kolinomimetik etkilere bağlı olarak bulantı (%2-8), kusma (%1-5) görülebilir ve tedaviyi kesme nedeni olabiliyor. Ayrıca sersemlik, anoreksi ve diyare de görülebilir. **Rivastigmin** ve **Galantamin** sersemlik ve GIS yan etkileri daha fazla (31). Seyrek de olsa kardiyovasküler yan etkiler olabiliyor. **Rivastigmin**'in transdermal formu, sabit ilaç salınımı nedeniyle plazma konsantrasyonlarında değişkenlik neden olmuyor ve yan etkileri oral forma göre daha az.

- ChEI'leri KOAH olan hastalarda solunum üzerine etki yapabilir, canlı rüyalar görülmesine neden olabilirler (32).

- Epilepsi hastalarındaki kognitif yıkım için **Donepezilin** kullanıldığı bir çalışmada, 2/18 hastanın nöbetlerinin arttığı gözlenirken (33), benzeri bir başka çalışmada nöbet artışı gözlenmemiştir (34).

- **Rivastigmin**; distoni nedeni olabiliyor ve REM uyku bozukluğu yapabiliyor (35, 36).

- **Memantin** çalışmalarında en sık belirtilen yan etkiler; sersemlik, başağrısı ve konfüzyondur (37).

Geliştirilmekte Olan Tedaviler:

- **Anti amiloid tedaviler**

- **Tau proteinine yönelik tedaviler**

- **Mitokondrial disfonksiyona yönelik tedaviler**

- **Nörotrofinler**

- **Diğerleri: Antioksidanlar, statinler, seratoninerjikler**

Anti - Amiloid Tedaviler

AH patogenezinde yer alan amiloid hipotezine göre, A β 'i hedef alan tedaviler geliştirilmektedir. Bilindiği üzere A β peptidleri, β -sekretaz ve γ -sekretazlarla APP'den proteolitik klivaj ile ayrılır. A β 'nin en sık formu A β 1-40'dır ama amiloid depositlerinde en çok bulunan ise A β 1-42'dir. Birçok çalışmada gösterilmiştir ki, amiloid plakların kaldırılması, hastalığın ilerlemesini engellemektedir. Aslında A β 'nin toksik olup olmadığı ya da hangi tipinin toksik olduğu ve AH patogenezindeki yeri henüz belirsizdir (17).

Anti-amiloid tedaviler;

1- A β üretimini azaltanlar,

2- A β agregasyonunu önleyenler, ve

3- A β 'nin temizlenmesini sağlayanlar şeklinde farklı işlevler içerirler.



1- Aβ üretimini azaltanlar

Aβ üretimini azaltan ilaçlar, β -sekretaz (BACE 1: β-site APP-cleaving enzyme) ve γ- sekretazlardır.

β -sekretaz inhibitörleri

β -sekretaz inhibitörleri'nin kan-beyin bariyerini geçmeleri gerekir ve bu durum çalışmaları zorlaştırmaktadır.

Rosiglitazone ve **Pioglitazone**, tip 2 diabet tedavisinde kullanılan "thiazolidinedion" grubu ilaçlardır ve β-secretaz gibi etki yapmaktadırlar.

Pioglitazone, kan beyin bariyerini geçer. **Rosiglitazone** için bu bilgi kesin değildir. Bu ilaçlar, insülin etkisi, lipid ve karbonhidrat metabolizması yoluyla etkilerler. AH nöropatolojisinde, insülin rezistansı ve periferik hiperinsülinemi önemli olduğu görülmektedir (38). Bu iki ilaç da periferik insülin duyarlılığını artırır ve insülin konsantrasyonu azaltırlar. Ancak bu iki ilacın AH'da kullanımı için ileri çalışmalar, ilk sonuçlar olumsuz olduğu için faz 3 den sonra durdurulmuştur. Faz 3 çalışması olan başka bir β-sekretaz şu anda yoktur.

γ - sekretaz inhibitörleri

Halen klinik çalışmaları süren en az yedi adet γ-sekretaz inhibitörü vardır : **Semagacestat** (LY-450139), **MK-0752**, **E-2012**, **BMS-708163**, **PF-3084014**, **Begacestat** (GSI-953), ve **NIC5-15**.(16)

2- Aβ agregasyonunu önleyenler

Şimdiye kadar denenen çeşitli non-peptidik anti-agreganların ilk grubu olan **Tramiprosate** (Alzhemed), faz 2 insan çalışmalarında umut vermiştir. Ancak hafif-orta AH'da gerçekleştirilen faz 3 çalışmasında (North American Alphase study) klinik etkinlik gösterilememiş ve Avrupa çalışması durdurulmuştur. Daha sonra ise hafızayı koruduğu söylenen bir besin desteği olarak piyasaya çıkmıştır.

Clioquinol için faz 2 çalışması başarılı olmuştur.

Scillo-inositol'ün faz 2 çalışmalarında ise dokuz hasta ex olmuştur.

Epigallocatechin-3-gallate; yeşil çay ekstresi olup erken AH'da, henüz süren faz 3 çalışması vardır (16).

1- Aβ temizlenmesini artıranlar

Bunun için aktif ve pasif immünizasyon sözkonusudur.

Aktif immünoterapi:

Bir anti-Aβ aşısı olan **AN-1972**'nin faz 2 çalışması, aseptik meningoensefalit nedeniyle durdurulmuştu (39). Bunun üzerine, nöroinflamasyon ve toksiteden koruyacağı düşünülen farklı adjuvanlar kullanılarak yeni aşı üretimine çalışılmaktadır. Örneğin **CAD-106**, hayvanlarda Aβ spesifik antikorları uyatarak amiloid birikimini önlemektedir. Hafif-

orta AH'da faz 2 çalışmasında iyi tolere edilmiş ve meningoensefalite neden olmamıştır. Diğer çalışmalar ise **ACC-001**, **V950**, **AD-01** ve **AD-02** için sürmektedir (16).

Pasif immünoterapi:

Pasif immünoterapi, monoklonal antikorlar ya da poliklonal immünglobulinler ile Aβ birikimini temizlemektir. AH'da denenen monoklonal antikorlar; **Bapineuzumab**, **Solanezumab**, **PF-04360365**, **GSK-933776**, **R-1450** ve **MABT-5102A**'dır.

Bapineuzumab, hafif-orta AH'da faz 2 çalışmasında, kognitif verilerin post hoc analizlerinde önemli olmasa da iyileşme görmüştür ve faz 3 çalışması sürmektedir (16).

Tau Proteinine Yönelik Tedaviler

Tau, tubullere bağlanan bir stoplazmik proteindir. AH'da tau proteini anormal şekilde fosforile olduğundan, nöronlar için toksik olan agregatlar oluşur. Tau hipotezi, amiloid hipotezi ile başlıca kompetisyona giren hipotezdir. Bununla birlikte şimdiye kadar faz 3 çalışmasına ulaşan tek tau'ya yönelik ilaç, **Valproik asit** olmuştur. Ama bu çalışmada **Valproik asitin** faydasız olduğu bulunmuştur. **Lit-yum** da başarısız olmuştur.

Metilen mavisi de anti tau bir madde olup, hayvanlarda tek başına ve Rivastigmin ile birlikte kullanıldığında, öğrenme güçlüklerini ve hyoscine bağlı gelişen hafıza bozukluklarını geri çevirmiştir. Faz 2 çalışmasında kısmen faydalı olduğundan faz 3 çalışmaları sürmektedir.

Davunetide, amnestik MCI'da faydalı ve güvenli bulunmuş.

Nikotinamid için faz 2 çalışması yapılmaktadır, güvenlidir (16).

Mitokondriyal Disfonksiyona Yönelik İlaçlar:

Organelleri hedefleyen tedaviler, AH için yeni konulardır. AH'ın erken dönemlerinden itibaren mitokondriyal disfonksiyon vardır ve snaptik hasar ve apoptozu düzenleyerek nörodejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir. APP ve Aβ mitokondri içine geçince mitokondriyal komponentlerle interaksiyona girip ATP üretimini bozabilir ve oksidatif hasarı artırabilir.

Dimebon (Latrepirdin), non selektif bir antihistaminiktir. Zayıf bir ChEİ'dür, ayrıca NMDA reseptörleri ve voltaj bağımlı Ca kanallarını da inhibe etmektedir. Ancak NMDA reseptörlerine etkisi, Memantinden 200 kere daha zayıftır. Mitokondriyal permeabilityi azlatarak etkilediği ve membran potansiyelini, ATP üretimini artırdığı düşünülmektedir. Faz 2 çalışmasında güvenli ve tolerabl bulunmuştur. Ayrıca hafif-orta AH 'da tüm ölçeklerde yararlanım bulunmuştur. Dimebon'un, Donepezil ve Memantinle kombine tedavisi çalışması sürmektedir (40).



Nörotrofinler

Erişkin beyinde, hasara yanıt olarak nörogenesis oluşabilir. NGF ve Neurotrophine'lerin; nörotransmisyon, bağlan-tılar ve nöritik büyümeyi kontrol ederek nöronal plastisiteyi düzenleyeceği düşünülmektedir.

Üç Alzheimer hastasına 3 ay süreyle intraventriküler NGF verildiğinde, belirgin bir kognitif düzelme olmamakla birlikte, PET'te nikotinik reseptöre bağlanmanın arttığı görülmüştür (16, 41).

NGF'nin intranasal ve oküler yüzey gibi daha non in-vasiv yollardan kullanıldığı hayvan çalışmaları vardır. Ayrıca Donepezil'in, hücre kültüründe NGF'ü potansiyelize edip nöronal büyümeyi artırdığı gösterilmiştir.

Diğer Potansiyel Tedaviler

Docosahexoenic acid, bazı çalışmalarda kognitif fonksiyonlar üzerine yararlı bulunurken, bazılarında etkisiz bulunmuştur. Poliansature yağ asidi tedavisi, BOS ve plazmadaki nöroinflamasyon ve diğer hastalık belirteçlerini de-ğiştirmemiştir.

Antioksidanlar (**E vitamini**), AH tedavisinde faydasız bulunmuş. Tek başına ve yüksek doz **E vitamini**, AH için yararlı olmadığı gibi mortalite hızı yüksek bulunmuştur. Kombine mikronutrientlerin yararı olabileceği öngörülmüş (16, 42).

Statinler, Aβ üretimini azaltır ve Aβ'ya bağlı nörotoksiteyi azaltabilir, antioksidan ve antiinflamatuardır. Bunlara rağmen, yeni sonuçlanan bir faz 3 çalışmasında, **Atorvas-tatin**, Donepezil almakta olan hafif-orta evre AH'da yarar-sız bulunmuştur. **Pitavastatin** ve **Simvastatin** çalışmaları sürmektedir.

Serotoninerjik (SB 742457) çalışmaları da sürmek-tedir.

Fosfodiesteraz inhibitörü olan **PF-04447943**, sağlıklı insanlarda BOS'ta cGMP konsantrasyonlarını artırır. Faz 2 çalışması sürmektedir.(16)

RAGE (The receptor for advanced glycation endpro-ducts), bir multiligand reseptör olup, nöronların hücre zarında, glia ve endotelial hücrelerde bulunur. Bu reseptörün AH patogenezinde yeri olduğu düşünülmektedir ve faz 2 çalışması vardır.(16)

Sonuç olarak; demans tedavisinde yeni tedavi seçe-nekleri için çok sayıda çalışma olmasına rağmen, kısmen etkili olsa da, güvenli tedavi seçenekleri sınırlı sayıdadır. Pa-togenez ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıktıkça, uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için yeni yollar açılmaktadır.

KAYNAKLAR

1- Daiello LA. Current issues in dementia pharmacother-apy Am J Manag Care 2007;13 Suppl 8:S198-202.

- 2- Kukar TL, Ladd TB, Bann MA, et al. Substrate-targeting gammasecretase modulators. Nature 2008; 453: 925-9.
- 3- Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, et al. Redu-cing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced defi cits in an Alzheimer's disease mouse model. Science 2007; 316: 750-4.
- 4- Martorana A, Esposito Z, Koch G. CNS Neuroscience & Therapeutics 2010; 16: 235-5.
- 5- Bencherif M, Lippiello PM. Alpha7 neuronal nicotinic receptors: The missing link to understanding Alzheimer's etiopathology? Med Hypotheses 2010;74:281-5.
- 6- Hellstrom-Lindahl E, Court J, Keverne J, et al. Nicoti-ne reduces A beta in the brain and cerebral vessels of APPsw mice. Eur J Neurosci 2004;19:2703-10.
- 7- Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impair-ment. Cochrane database of systematic reviews 2006, Issue 3, Art. No: CD006104. DOI: 10.1002/14651858. CD006104.
- 8- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impa-irment. Cochrane database of systematic reviews 2004, Issue 1, Art. No.: CD004395. DOI: 10.1002/14651858. CD004395.pub2.
- 9- Winblad B. Maintaining functional and behavioral abi-lities in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2001 Aug;15 Suppl 1:S34-40.
- 10- Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. J Am Geriatr Soc. 2009 Nov;57(11):1997-2003.
- 11- Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Ve-ach J Lack of adverse pharmacodynamic drug interacti-ons with rivastigmine and twenty-two classes of medica-tions. Int J Geriatr Psychiatry. 2000 Mar;15(3):242-7.
- 12- Rozzini L, Chilovi BV, Bertoletti E, et al. Cognitive and psychopathologic response to rivastigmine in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease: a case control study. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2007 Feb-Mar;22(1):42-7.
- 13- Siddiqui MA, Wagstaff AJ. Rivastigmine: in Parkinson's disease dementia .CNS Drugs 2006;20(9):739-47.
- 14- Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's di-sease patients with concurrent vascular risk factors. Eur J Neurol 2000 Mar;7(2):159-69.
- 15- Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease de-mentia. Expert Rev Neurother 2007 Nov;7(11):1457-63.
- 16- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Ki-vipielto M. Alzheimr's disease: clinical trials and drug development. Lancet Neurol 2010; 9: 702-16.



- 17-Frolich L, Eckerwall G, Jonas N, Sirocco-Investigators. A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IIB proof-of-concept dose-ranging study of AZD3480 and donepezil over 12 weeks in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (4 suppl 1): P85.
- 18-Csemansky JG, Wang L, Miller JP, Galvin JE, Morris JC. Neuroanatomical predictors of response to donepezil therapy in patients with dementia. *Arch Neurol* 2005 Nov;62(11):1718-22.
- 19-Courtney C, Farrell D, Gray R, et al; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004 Jun 26;363(9427):2105-15.
- 20-Bartha R, Smith M, Rupsingh R, Rylett J, Wells JL, Borrie MJ. High field (1)H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. *Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Apr 1;32(3):786-93.
- 21-Craig D, Birks J. Galantamin for vascular cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, Issue 1 Art. No.: CD004746. DOI: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
- 22-Jones R, Sheehan B, Phillips P, et al; DOMINO-AD team. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre RCT *Trials* 2009 Jul 24;10:57.
- 23-Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, Issue 1, Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
- 24-Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, Issue 1, Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.
- 25-Birks J, Grimley EJ, Iakovidu V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, Issue 2, Art No : CD005593.
- 26-Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, Issue 1, Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
- 27-Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209-221.
- 28-Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jan 21;291(3):317-24.
- 29-Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006 Jan;63(1):49-54.
- 30-Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006 Jan;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
- 31-Burns R, Nichols LO, Martindale-Adams J, Graney MJ, Lummus A. Primary care interventions for dementia caregivers: 2-year outcomes from the REACH study *Gerontologist* 2003 Aug;43(4):547-55.
- 32-Petersen RC. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2003 Aug;2(8):646-53.
- 33-Fisher RS, Bortz JJ, Blum DE, Duncan B, Burke H. A pilot study of Donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001 Aug;2(4):330-4.
- 34-Hamberger MJ, Palmese CA, Scarmeas N, Weintraub D, Choi H, Hirsch LJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil to improve memory in epilepsy. *Epilepsia* 2007 Jul;48(7):1283-91.
- 35-Pavlis CJ, Kutscher EC, Carnahan RM, Kennedy WK, Van Gerpen S, Schlenker E. Rivastigmine-induced dystonia. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Dec 1;64(23):2468-70.
- 36-Yeh SB, Yeh PY, Schenck CH Rivastigmine-induced REM sleep behavior disorder (RBD) in a 88-year-old man with Alzheimer's disease. *J Clin Sleep Med* 2010 Apr 15;6(2):192-5.
- 37-Alva G, Cummings JL. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Nov;5(11):27-36.
- 38-Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol* 2009; 66: 300-5.
- 39-Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553-62.
- 40-Tariot P, Sabbagh M, Flitman S, Reyes P, Taber L, Seely L. A safety, tolerability and pharmacokinetic study of dimebon in patients with Alzheimer's disease already receiving donepezil. *Alzheimers Dement* 2009; 5 (4 suppl 1): P251.
- 41-Eriksdotter Jonhagen M, Nordberg A, Amberla K, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 246-57.
- 42-Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842-57.