



13 / Özel Sayı 3 / 2010 (61-69)  
13 / Suppl 3 / 2010 (61-69)

Canan ULUOĞLU<sup>1</sup>  
H. Zafer GÜNEY<sup>1</sup>

İletişim (Correspondence)

Canan ULUOĞLU  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA  
Tlf: 0 312 202 69 36  
e-posta: culuoglu@gazi.edu.tr

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Farmakoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA

## DERLEME

### DEMANSLI YAŞLI HASTALAR ÜZERİNDE YAPILAN İLAÇ ARAŞTIRMALARI

#### Öz

Bu derlemede demanslı yaşlı hastalar üzerinde yapılan ilaç araştırmaları, demansa yol açan nedenler temelinde, Alzheimer'a bağlı demans ve diğer demans nedenleri başlığı altında ele alınmıştır. Alzheimer tipi senil demansın altında yatan patolojiye yönelik olarak kullanılmakta ve/veya denenmekte olan ilaçlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri, memantin, latrepirdin, antiinflamatuvar ilaçlar, antioksidanlar, nöronal büyüme faktörleri, amiloid bazlı tedaviler, nöronal mikrotübül ile etkileşenler, östrojen, rosiglitazon ve patolojiyi destekleyebilecek faktörlere yönelik ilaçlar olmak üzere oldukça geniş bir grubu kapsamaktadır. Alzheimer dışı demans nedenleri arasında, vasküler demans, pick hastalığı, nörolojik hastalıklar, kafa travmaları, frontotemporal demans, enfeksiyon hastalıkları, metabolik hastalıklar, alkolik demans ve ilaç kullanımı sayılabilir. Bu durumlarda kullanılan ilaçlar da kolinesteraz inhibitörleri ve memantindir. Ayrıca ginkgo biloba, statinler ve atipik antipsikotiklerin demans olgularındaki yararı konusunda klinik çalışmalar yapılmıştır ancak, bu maddelerle ilgili elde edilen veriler tatmin edici olmaktan uzaktır. Bu derlemede adı geçen ilaçlara yönelik olarak yapılmış araştırmaların bir özeti sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlı; Demans; Alzheimer hastalığı/ilâç tedavisi; Araştırma

## REVIEW ARTICLE

### DRUG RESEARCH IN THE ELDERLY PEOPLE WITH DEMENTIA

#### ABSTRACT

In this review the drug trials on patients with dementia were covered in two separate parts: Alzheimer's disease and other reasons. The drugs used or tried for the pathology underlying Alzheimer type senil dementia include a wide range of drugs such as, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, latrepirdine, antiinflammatory drugs, antioxidants, neuronal growth factors, amyloid-based therapeutics, agents interacting with neuronal microtubule, estrogen, rosiglitazone and the drugs against the factors supporting the pathology. Vascular dementia, Pick disease, neurologic disorders, head trauma, frontotemporal dementia, infectious diseases, metabolic diseases, alcoholic dementia and drug utilization are the reasons for dementia other than Alzheimer's disease. The drugs that are recommended to be used in these patients are acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Besides, some drug research has been done on the potential beneficial affect of ginkgo biloba, statins and atipic antipsychotics in patients with dementia however the present evidence with these substances is not satisfactory. In this review, a summary of the research with these substances has been presented.

**Key Words:** Aged; Demantia; Alzheimer Disease/drug therapy; Research



Demans tablosu ile başvuran hastalar üzerinde bir ilaç araştırması planlarken, kuşkusuz demansa yol açan klinik tablonun, eğer mümkün olabiliyorsa, önce adını koymak ve teşhisten yola çıkarak ilaçlar üzerinde çalışmak yerinde olacaktır. Bu çerçeveden bakılacak olursa bu yazıda, demansla ilgili klinik ilaç araştırmaları, aşağıda yer alan olası demans nedenleri üzerinden tartışılmıştır.

En sık gözlenen demans nedenleri basitçe aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

1. Alzheimer'e bağlı demans
2. Diğer demans nedenleri:

a. Damarsal hastalıklara bağlı demanslar - Vasküler demans - multi-infarakt demans (Beyin damar hastalığı, yüksek tansiyon gibi)

a. Pick Hastalığı

c. Nörolojik hastalıklar ve kafa travmaları (Beyin tümörleri, Normal Basıncılı Hidrosefali, Parkinson Hastalığı, Huntington Koresi gibi)

d. Frontotemporal demans

e. Enfeksiyon hastalıkları (AIDS, Deli Dana Hastalığı, Tuberküloz gibi)

f. Metabolik hastalıklar (Tiroid-Paratiroid Bezi Hastalıkları, Karaciğer Hastalıkları, Vitamin B<sub>12</sub> ve Folat eksikliği gibi)

g. Alkolik demans

h. İlaç kullanımı

### **Alzheimer'in Senil Tip Demansı Konusunda Yapılan Klinik İlaç Araştırmaları**

Bilindiği gibi Alzheimer Hastalığı (AH) demansa yol açan hastalıklar arasında en sık görülenidir. Alzheimer tipi demansı diğer demanslardan ayıran patolojik özellik ektranöronal beta amiloid plaklar (Amiloid beta (Aβ) peptid=Abeta) ve intranöronal nörofibriler yumak olarak tanımlanan lezyonlardır. Entellektüel fonksiyonlarda bozulma ya da kayıp olarak niteleyebileceğimiz AH'nın ilaçla tedavisi günümüzde, ruhsat almış ve rutinde kullanılan asetilkolineraz inhibitörleri (AChEİ) ve N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerini parsiyel olarak bloke ederek etkisini gösteren Memantin ile yapılmaktadır. Ancak bunların dışında önerilen ve denenmekte olan bazı ilaçlar da mevcuttur (1, 2). Alzheimer'in senil tip demansı konusunda yapılan klinik ilaç araştırmalarından söz etmeden önce, altta yatan olası patolojiye yönelik olarak önerilen ilaçları hatırlamakta ve bu başlıklar üzerinden araştırmaları özetlemekte fayda vardır (Tablo

1). Literatür gözden geçirildiği zaman, Alzheimer'in senil tip demansı konusunda yapılan klinik ilaç araştırmalarının, temelde tablo 1'de yer alan ajanlar üzerinden yürütüldüğü ve özetle, bu ilaçların tek başına etkili olup olmadığı, plaseboya ya da birbirlerine üstünlükleri veya farklı kombinasyonların üstünlüğü olup olmadığına dayandığı görülmektedir. Yeni geliştirilen bazı ilaçlarla da halen Faz 1, 2 ve 3 çalışmaları devam etmektedir (2). Bunların dışında, Alzheimer hastalığının bilinen patolojisine yönelik olmayıp yalnızca, depresyon, ajitasyon, agresyon, apati gibi davranışsal semptomlara yönelik olarak kullanılmakta veya denenmekte olan ilaçlar ve bunlarla yürütülen araştırmalar da söz konusudur.

İlaçlarla yapılan tüm araştırmalar temelde 4 parametre üzerinden yürütülür ki bunlar, etkililik, güvenlilik, uygunluk ve maliyettir. AH üzerine yapılan ilaç araştırmalarında yukarıdaki parametreler değerlendirilirken, Tablo 2'de yer alan alt başlıkların dikkate alındığı söylenebilir. Ayrıca, ilaçların optimal tedavi süresi, uzun süreli ya da aralıklı kullanım gerekliliği, ilaç bırakma nedenleri gibi faktörler de araştırılmaktadır.

#### *AChEİ, Memantin ve Latrepirdin ile yapılan araştırmalar*

Bilindiği gibi günümüzde AH için ruhsat almış ilaçlar olan AChEİ ve Memantin, semptomları azaltıp, hastanın fonksiyonlarında iyileşmeye neden olmakla birlikte, hastalığın halen küratif bir tedavisi bulunmamaktadır. Memantin, orta-ağır AH'da, AChEİ ilaçlar ile birlikte (3) veya tek başına (4) önerilmekte ve global fonksiyon ölçümlerinde orta derecede bir düzelmeye sağladığı bildirilmektedir. Memantin monoterapisi alan 350 Alzheimer hastasının katıldığı randomize kontrollü çalışmada, 24 hafta sonunda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (4). Donezepil kullanmakta olan Alzheimer hastalarında Memantin kombinasyonunun, hem etkili ve güvenli olduğu hem de plaseboya üstünlüğü, 404 hastanın katıldığı bir başka randomize çalışmada tanımlanmıştır (3).

Literatüre bakıldığı zaman, ilaçlar arasındaki etkinlikleri karşılaştıran az sayıda çalışma olduğu görülmekte ve bir ilacın diğerine üstünlüğünü gösteren yeterli kanıt izlenmemektedir. Bu nedenle, demansın farmakolojik tedavisinde kullanılan ajanların tedavi sonuçlarının etkilerini değerlendirmek için, bire bir karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerektiği kılavuzlarda bildirilmektedir. Başlangıçta antihistaminik bir ilaç olarak geliştirilmiş olan ve son zamanlarda AH için önerilen Latrepirdin (Dimebon) ise, hem NMDA reseptörler antagonizması hem de zayıf asetilkolineraz inhibisyonu yapan bir ilaçtır. Aynı zamanda mitokondri fonksiyonlarını ve kalsiyum homeostazını stabilize edebildiği bildirilmiştir. Yakın zamanda 183 hafif-orta düzeydeki Alzheimer hastası üzerinde yapılan araştırmada, güvenli ve iyi tolere edilebilir

**Tablo 1:** Alzheimer'ın Senil Tip Demansı İçin Bilinen Patolojik Zemin ve Kullanılan ve/veya Önerilen İlaçlar

Bilinen patoloji	Kullanılan/Önerilen ilaçlar
Asetilkolin eksikliği	AChEİ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Donepezil</li> <li>• Galantamin</li> <li>• Rivastigmin</li> <li>• Latrepirdin</li> </ul>
Artmış glutamat	NMDA reseptör antagonisti <ul style="list-style-type: none"> <li>• Memantin</li> <li>• Latrepirdin</li> </ul>
İnflamasyon	Antiinflamatuvar ilaçlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednizolon</li> <li>• NSAİ</li> <li>• COX 2 inhibitörleri</li> <li>• Anti-TNF</li> </ul>
Oksidatif zedelenme	Antioksidanlar <ul style="list-style-type: none"> <li>• E vitamini</li> <li>• Selejilin</li> <li>• Ginkgo biloba</li> </ul>
Nöron kaybı	Nöronal büyüme faktörleri ya da stimülatörleri <ul style="list-style-type: none"> <li>• "Nerve Growth Factor"(NGF)</li> <li>• NGF'yi stimüle eden Propentofilin, İdebenone, AIT-082</li> </ul>
Amiloid plaklar	Anti-amiloid ilaçlar (Amiloid bazlı tedaviler) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiloid oluşumunu önleyenler  <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math> ve <math>\gamma</math> sekretaz inhibitörleri</li> <li>- <math>\gamma</math> sekretaz modülatörleri</li> <li>- <math>\alpha</math> sekretaz agonistleri</li> </ul> </li> <li>• Amiloidi bağlayanlar  <ul style="list-style-type: none"> <li>- A<math>\beta</math> anti-polimerizatörleri</li> <li>- İmmünizasyon</li> </ul> </li> <li>• Metal şelatörleri</li> <li>• RAGE inhibitörleri</li> </ul>
Nörofibriler yumak	Nöronal mikrotübül ile etkileşenler
Hormonal	Östrojen
Patolojiyi destekleyebilecek faktörler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitamin B<sub>6</sub></li> <li>• Vitamin B<sub>12</sub></li> <li>• Folat</li> <li>• Statinler</li> </ul>
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosiglitazon</li> </ul>

bulunmuş olması yanında, klinik seyirde de anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir (5). Şu an Faz 3 çalışmaları devam etmektedir.

#### *Antiinflamatuvar ilaçlar ile yapılan araştırmalar*

Alzheimer hastalığında görülen nörodejenerasyon-  
da inflamatuvar mekanizmaların rolü olduğu bilindiği için

antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan çalışmalar da gündemdedir. Non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar in vitro çalışmalarda, yalnızca inflamasyonu baskılamakla kalmayıp, amiloid birikimini de yavaşlatmaktadır. Bu konudaki klinik çalışmalardan bir grubu epidemiyolojik araştırmalar olup, antiinflamatuvar ilaç kullanımının AH gelişim riskini azaltıp azaltmadığı yönündedir. Araştırmalara göre NSAİ ilaç veya



**Tablo 2.** Alzheimer Hastalarında Yapılan Klinik İlaç Araştırmalarında Dikkate Alınan Parametreler

**Etkililik:**

Kognisyon üzerine olan etki  
Fonksiyonel durum (günlük yaşam aktiviteleri) üzerine olan etki  
Davranışsal semptomlar (ajitasyon, agresyon, apati,...) üzerine olan etki

**Güvenlilik:**

Advers etki profili  
Tolerabilite  
Uygunluk:  
Kullanım kolaylığı

**Maliyet:**

İlaç maliyeti  
Bakım masrafları

kortikosteroid kullanımında bu riskin daha düşük olduğuna dair bulgular vardır (6). Buna karşın adı geçen ilaçlar, tedavide yararlı görünmemektedir. Bir COX2 inhibitörü olan rofekoksib ve NSAİ bir ilaç olan naproksen ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada AH progresyonu üzerine olumlu etkileri gözlenmemiştir (7). Diğer yandan, AH'da glial hücrelerin aktivasyonu ile karakterize bir kronik nöroinflamasyon mevcuttur ve AH olan kişilerde artmış TNF üretimi bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan membrana bağlı CD40 ve CD40 ligantının (CD40L), inflamatuvar belirteçlerin yüzey ekspresyonunu artırıcı yönde etki ettiği bilinmektedir. Bu hücre yüzey molekülü, nöroinflamasyonu artırıp, beta amiloidin beyinden klenrensini azaltmaktadır. CD40 ve CD40L çiftinin farmakolojik olarak blokajı, AH modellerinde beta amiloid plak birikimini azaltmaktadır (8). Yakın gelecekte bu tür ajanların da tedavide yeri olabileceği düşünülmektedir. Anti-TNF bir ilaç olan Etanarsept'in perispinal uygulanması ile gerçekleştirilen açık etiketli bir pilot çalışmanın sonuçları ümit verici olsa da randomize klinik çalışmalara gerek vardır (9). Bir teoriye göre AH, kan-beyin bariyerinin yıkımı sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır ve glukokortikoidlerin, AH gelişimindeki istenmeyen etkileri nedeni ile glukokortikoid antagonisti mifepriston (RU486) (glukokortikoid ve progesteron antagonisti) tedavide önerilmiştir. Günde 200 mg mifepristonun plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada oldukça komplike bir mekanizma ile Alzheimer hastalarında bilişsel fonksiyonlardaki progresyonu yavaşlattığı ve plazma kortizol düzeyini artırdığı gözlenmiştir (10).

*Antioksidanlar ile yapılan araştırmalar*

AH'da gözlenen nörodejenerasyonda oksidatif stresin olası rolü nedeni ile antioksidan ajanların, hastalığın progresyonunda yavaşlatıcı etkileri olup olmadığı araştırmaya

değer bulunmuş ve özellikle, vitamin E'nin kandaki majör formu olan alfa-tokoferol, selegilin ve Ginkgo Biloba denenmiştir. Alfa-tokoferol'ün demans üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Bir çalışmada, 65-102 yaş arası 2889 kişinin, vitamin E desteği alan ve almayanlar olarak sınıflandırılması sonrası, ortalama 3 yıllık takibin sonunda, bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın, vitamin E alanlarda daha az olduğu bulunmuştur (11). Çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir diğer çalışmada, AH olan 341 kişiye selegilin ve alfa-tokoferol verilmesinin hastalığın progresyonunu yavaşlattığı ancak bilişsel yarar sağlamadığı bildirilmiştir (12). Buna karşın, çift-kör, plasebo kontrollü 3 yıllık bir çalışmada ise, 769 Alzheimer hastası kişiye verilen alfa-tokoferol'ün demans üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (13). Diğer yandan vitamin E kullanımının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırıcı etkisi olduğuna dair meta analiz sonuçları nedeni ile rutinde kullanımı tartışmalıdır. Ginkgo Biloba ile ilgili randomize, plasebo kontrollü yapılan ilk çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Alzheimer hastalarında bazı parametrelerde düzelme olduğu ya da etkisiz olduğu yönünde bulgular vardır. Ancak son bulgular etkisiz olduğu yönünde birleşmektedir (14).

*NGF ya da stimülatörleri ile yapılan araştırmalar*

Nörotrofik faktörler de Alzheimer hastalarında denemektedir. Bunlar "Nerve Growth Factor"(NGF)'ün kendisi olabileceği gibi, NGF'yi stimüle eden (Propentofilin ve İdebenone gibi) ajanlar da olabilir. Kolinerjik nöron kaybı ile seyreden AH'da NGF, kolinerjik fonksiyonları uyararak, hafıza ve kolinerjik dejenerasyon üzerine olumlu etki edebilmektedir. AH olan 8 kişide yapılan bir Faz 1 çalışmada, NGF gen tedavisinin 22 aylık takipleri sonunda advers etkisi bulunmadığı ve bilişsel fonksiyonlardaki azalmayı yavaşlattığı yönünde sınırlı bir data elde edilmiş ve Faz 2 çalışmasına geçilmiştir (15). Xaliproden (SR57746A), hem NGF benzeri etkisi hem de serotonin reseptör antagonizması etkisi ile araştırılmış ancak faz çalışmaları sonucunda etkili bulunmamıştır (1)

*Anti-amiloid ilaçlar ile yapılan araştırmalar*

Amiloid bazlı tedaviler ya amiloid oluşumunu önlemekte ya da sirküle eden amiloid miktarını düşürerek Abeta peptid birikimi azaltmaktadır. Bu nedenle amiloid bazlı tedavilerin, hafif-orta düzeyde seyreden AH'da ve hastalığın erken dönemlerinde daha faydalı olabileceği öngörülmektedir (16).

**Metal şelatörleri:** Demir (Fe), Bakır (Cu) gibi metaller, beyindeki birçok metabolik süreç için (myelinizasyon, nörotransmitter sentezi gibi) gereklidir. AH gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyinde metal birikimi olduğu bildirilmiştir. Bu metaller beyindeki antioksidan enzimlerin görevini



yapabilmesi için gereklidir. AH'da metal şalatorü clioquinol tedavisinin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin araştırıldığı sistematik bir Cochrane taramasında, randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmaların karşılaştırılması sonucu ilacın uzun süreli etkisine dair net bir sonuç bulunmadığı ve yararının açık olmadığı bildirilmiştir (17).

**İmmünizasyon:** Aktif Abeta immünoterapinin Alzheimer hastalarında yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak, aşılama Alzheimer hastalarının %6'sında meningoensefalit görülmesi nedeni ile çalışmalar yavaşlamıştır. Buna karşın, belirgin yarar nedeni ile aktif ve pasif aşı çalışmaları devam etmektedir (18).

**β- ve γ-sekretaz inhibitörleri, γ-sekretaz modülatörleri ve α-sekretaz agonistleri:** Abeta oluşumu için, beta amiloid prekürsör (APP) üzerinde, β- ve γ-sekretazlar tarafından indüklenen bir ardışık kırılma meydana gelir. Alternatif kırılma α-sekretazlar tarafından olur ki, sonuçta oluşan ürün non-amiloidojenik APP'dir. α-, β- ve γ-sekretazlar günümüzde AH için belki de en çok ümit veren tedavi ajanlarından. Beyin dışında, APP öncelikle α-sekretazlarla yıkılır. α-sekretaz aktivitesindeki artış, Abeta birikimini azaltır. α-sekretaz aktivitesine birçok membran bağımlı proteazlar aracılık eder; bu nedenle hangi proteazın APP yıkımında önemli olduğunu bulmak sorun olduğundan ilaç geliştirmesi de şu an yavaş devam etmektedir ve henüz Alzheimer hastalarında semptomları azalttığına dair bir bulgu yoktur. β- ve γ-sekretazlarla ilgili çalışmalar daha yoğundur ve bunların aktivitesini azaltmaya yönelik bileşiklerle klinik çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzdeki çalışmalar daha çok, Abetanın azaltılmasının ya da elimine edilmesinin, AH progresyonunda bir yararı olup olmayacağı üzerine yoğunlaşmıştır. Amiloid hipotezinin gerçek testi, hastalığın erken evrelerinde bu ilaçları denemek olacaktır. Abeta oluşumunda hız kısıtlayıcı basamak olarak kabul edilen β-sekretaz, BACE1 (beta-site APP cleaving enzyme) olarak adlandırılmakta ve BACE1 inhibitörleri AH'da yeni bir tedavi aracı olarak umut vermektedir. BACE1 inhibitörü bir ilaçla Faz 1 çalışması tamamlanmıştır (19). β-sekretaz (BACE1) inhibitörleri ve γ-sekretaz inhibitörleri (GMI) ile çalışmalar devam etmektedir. γ-sekretaz aktivitesi yaşam için gerekli olduğundan bütünü ile inhibe edilmesi mümkün görünmemektedir. Ancak aralıklı olarak inhibisyonunun toksisiteyi azalttığı düşünülmekte ve faz 3 çalışmaları devam etmektedir (16, 19). γ-sekretazlar APP dışında diğer farklı transmembran proteinleri üzerine de etkilidir. LY450139 nonselektif olarak γ-sekretaz aktivitesini inhibe etmekte ve iki faz 3 çalışması devam etmektedir. Ayrıca terapötik penceresi daha geniş ve advers etkileri daha az yeni bileşiklerle de faz 1 çalışmaları yapılmaktadır. γ-sekretaz inhibitörleri dışında, γ-sekretaz modülatörleri (GSM) de gün-

demdedir ve bunlarla ilgili çalışmalar da önemlidir. Tarefluribil (R-flurbiprofen), insanlarda ilk denenen GSM'ü ilaçtır. R-flurbiprofen ile 2400 Alzheimer hastasında yapılan faz 3 çalışma ümit verici bulunmuşken (20), randomize, plasebo kontrollü, 1684 Alzheimer hastası üzerinde yapılan bir faz 3 çalışmanın 18 aylık takipleri sonunda bilişsel azalmayı ya da günlük aktivitelerdeki bozulmayı yavaşlatmadığı gözlenmiştir (21).

**Aβ anti-polimerizatörleri:** Tramiprosate (Alzemed), in vitro olarak polimerizasyonu azaltarak etki eden amiloid bağlayıcı bir ajan olarak sunulmuştur. Proteoglikanların amiloid fibrillerle etkileşimini bloke etmekte ve plak birikimini önlemektedir. 1052 hasta ile tamamlanan faz 3 çalışmanın sonuçları plasebodan farklı bulunmamıştır. Yine scyllo-inositol de amiloid bağlayıcı bir ajan olarak sunulmuştur ve her iki ajanla ilgili olarak da faz çalışmaları devam etmektedir (16). Amiloid miktarını azaltmaya yönelik bir başka yaklaşım ise, nöron membran yapısında bulunan docosaheptaenoic acid (DHA) kullanımudur. AH'da bu maddenin azaldığı tesbit edilmiştir (16). Bir başka anti-amiloid yaklaşım ise "receptor for advanced glycation end products" (RAGE) olarak adlandırılan ve faz 2 çalışmaları devam eden RAGE reseptör inhibitörlerinin (oral RAGE antagonist) kullanımudur (16). AH'da bu reseptörlerin up-regüle olduğu ve amiloidin buna bağlandığı bilinmektedir.

#### *Nöronal mikrotübül ile etkileşimler*

Hiperfosforile Tau protein agregatları, AH'nın bir diğer komponentidir ve mikrotübüllerle etkileşerek nörofibriller yumaklar şeklinde depolanan bileşikler oluşturmaktadır. AH'nın tedavisinde Tau'yu hedef alan yeni ilaçların geliştirilmesi de gündemdedir. Tau'nun azaltılmasına yönelik ilaç geliştirme çalışmaları, ya fosforilasyonu önlemeye yönelik olan Tau kinaz inhibitörleri ile ya da oluşmuş patolojik Tau'nun azaltılmasına yönelik maddeler ile devam etmektedir (22). Nöronal mikrotübül ile etkileşen ajanlar hayvan modellerinde yapılan çalışmalar ile araştırılmaktadırlar. Metilen blue, tau agregasyonunu engelleyerek etki etmekte ve faz çalışmaları devam etmektedir

#### *Östrojen ile yapılan araştırmalar*

Östrojenin antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri yanı sıra, sinir liflerinin büyümesini artırıcı (NGF mRNA up-regülasyonu ile) rolüne dayanarak hafıza üzerine olumlu etkisi olabileceği düşünülmüş ve AH'da denenmiştir. Başlangıçta çelişkili bulgular elde edilmiş olsa da, devam eden randomize kontrollü araştırmalar östrojen replasman tedavisinin AH'nın ne progresyonu ne de bilişsel fonksiyonlar üzerine etkili olmadığını göstermiştir (23). Aksine, östrojen kullanımı, kardiyovasküler hastalık ve demans riskindeki artışla ilişkili bulunmuştur.



Vitamin B6, Vitamin B<sub>12</sub>, Folat ve Statinler ile yapılan araştırmalar:

**B Vitamini, Folat:** Homosistein yüksekliğinin AH için risk faktörü olabileceği görüşünden yola çıkarak, plazmada homosisteini düşüren B vitamini ve folat gibi bileşikler denenmiş; ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada yüksek doz B vitamini desteğinin bilişsel fonksiyonlardaki bozulmada belirgin bir yavaşlama sağlamadığı izlenmiştir (24).

**Statinler:** Beyinde mikroglialarda, LDL ilişkili protein reseptörler, Abeta'nın nörona alımını ve toksisitesini artırmaktadır. Benzer şekilde, Apolipoprotein E gibi taşıyıcı proteinler de Abeta'yı mikrogliaya transport ederek nörodejenerasyonu tetiklerler. Statinler HMG-CoA redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini azaltmakta ve LDL'nin de klerensini artırmaktadırlar. Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Bazı ön çalışmalar statinlerin bu etkileri ile AH gelişiminde önleyici bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. 98 Alzheimer hastası ile yürütölen bir ön çalışmada, 1 yıl süre ile günlük 80 mg Atorvastatin'in anlamlı klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir (25). Daha sonra 640 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü ve uluslararası bir çalışmanın sonuçları ise ön çalışma ile uyumlu bulunmamış, 80 mg Atorvastatin'in plaseboya bir üstünlük sağlamadığı gözlenmiştir (26). Epidemiyolojik çalışmaların meta analizleri de benzer sonuçlar vermiştir.

#### Rosiglitazon

İnsülin sinyalinin hafıza üzerine etkili olduğunun bilinmesi ve Abetayı yıkan enzimin, insülini yıkan enzim grubundan olması nedeniyle, insülinin APP ya da Abeta oluşumunda rolü olabileceği düşünölmüştür. Bu nedenle insülin direncinin ortadan kaldırılması Alzheimer riskini azaltabilir düşüncesi ile, insülin direncine dayalı AH hipotezinden yola çıkarak Rosiglitazon ile yeni endikasyon çalışmaları yapmakta ve Faz 3 çalışmaları devam etmektedir (2).

#### Alzheimer Dışı Demans Tipleri Ve İlaçlarla Yapılan Klinik Çalışmalar

Demans tedavisinde "Food and Drug Administration" (FDA) onayı alan ilaçlar, kolinesteraz inhibitörleri: Takrin ve donepezil (hafif – orta AH ), rivastigmin (hafif-orta AH ve Parkinson hastalığı) ve glutamat reseptör blokörü Memantin (orta – şiddetli AH) dir. Bu ilaçların vasküler demans olgularında endikasyon dışı kullanılmasına dair az sayıda kanıt vardır. Ayrıca bu ilaçların büyüklük ve klinik etkinlik açısından sınırlı düzeyde yarar sağladığını gösteren bir meta analiz vardır (27).

Tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları şunlardır:

1. Donepezil: günde 5 mg q, 10 mg q ya kadar çıkmaktadır.
2. Rivastigmin: 1.5 mg b.i.d ile başlıyor, 6 mg b.i.d ye çıkmaktadır.
3. Galantamin: 4 mg -12 mg bid
4. Memantin: 5 mg –gün başlangıç, 20 mg q gün e kadar çıkmaktadır. Genellikle kolinesteraz inhibitörlerine toleransı olmayan hastalarda kullanılır.
5. Gingko: 240 mg /gün, Almanya'da demans tedavisi için onay almıştır.
6. Antioksidanlar: Beta karoten, vitamin A ve E, mortaliteyi artırır.
7. Atipik antipsikotikler: Demansa bağlı psikozun tedavisinde kullanılır. Aripiprazol, olanzapin, risperidon, klozapin ve ziprasidon gibi atipik antipsikotikler kullanılır.

#### Ginkgo Biloba

Plasebo karşılaştırmalı 29 adet randomize kontrollü çalışma (RKÇ) incelenmiştir. Bu çalışmaların analizi sonucunda, Ginkgo biloba'nın kronik uygulanmasının demans olgularında seçici dikkati artırdığı; sözlü ve sözsüz uzun süreli hafızayı güçlendirdiği tespit edilmiştir. 33 adet RKÇ'yi konu alan Cochrane meta analizinde Ginkgo biloba'nın değişik açılardan plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Buna karşın bazı çalışmalara göre, Ginkgo biloba'nın demans ve kognitif bozuklukta klinik olarak anlamlı derecede yararlı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Demans tedavisi açısından Ginkgo Biloba'nın antioksidan özellikleri şüphelidir. Genellikle günde 240 mg kullanılır (120 mg lık kuru ekstraktan günde iki doz) ve trombosit agregasyonunu önler. Bu çelişkili sonuçların nedeni, Ginkgo araştırmalarının metodolojik kalitesinin yüksek olmasına karşın, psikometrik testlerin seçimi, uygulanması ve değerlendirilmesi konusuna çok az dikkat edilmiş olmasıdır. Sonuçta, muhtemel yanlılıklara karşın ağırlıklı olarak dikkat ve entellektöel fonksiyonlarda bir miktar gelişme sağlanmış olmakla beraber özellikle Ginkgo biloba'nın etkinliğine yönelik daha ileri çalışmalar yapılmalıdır (28).

#### Statinler.

HPS 2002 ve PROSPER 2006 çalışmalarında, toplam 26.340 katılımcı değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların ortalama izlem süresi PROSPER'de 3.2 yıl, HPS' de 5 yıldır. Bu çalışmalarda statinlerin AH ve demansı azalttığına dair bir bulguya rastlanmamıştır. Çalışmaların randomize olmaması dikkat çekicidir (29) .



### Donepezil 'in Alkole Bağlı Demanstaki Rolü

Bir olgu sunumunda, 75 yaşında ve 40 yıldır alkol kullanma hikayesi olan, AH öyküsü ve kafa travması öyküsü olmayan, ayrıca kognitif fonksiyonları bozuk olan hasta alkole bağlı demans tanısıyla tedavi almıştır ve 3 ay sonra donepezilin kognitif fonksiyonlarda ilerlemeye yol açtığı saptanmıştır. Ancak Donepezil'in alkole bağlı demans tedavisindeki yeri ve etkinliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (30).

### Memantin

Mevcut klinik araştırma kanıtları memantin sadece orta ve şiddetli demans olgularda kullanılabileceğini göstermektedir. Ön bulgular memantin frontotemporal demans, alkol bağımlılığında, travma sonrası stres bozukluğunda, baş ağrısı ve obezitede etkili olduğunu göstermekle birlikte bu endikasyonlarda daha iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç olduğunu da unutmamak gerekir. Çok sayıda klinik uygulamadan elde edilen veriler memantin güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğunu ortaya koymaktadır. Orta ve ağır demans olgularında endikedir. Yan etki profili uygundur. Günde 5 mg ile başlanır, 20 mg/gün e kadar çıkılır. Kolinesteraz inhibitörleri ile birlikte kullanılırsa ek yararı olduğu belirlenmiştir. Genellikle kolinesteraz inhibitörlerini tolere edemeyen olgularda kullanılır (31).

### Frontotemporal Demans

Rivastigmin, donepezil, olanzapin, risperidon, amantadin, trazodon, paroksetin, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), frontotemporal demans (FTD) olgularında iyileşmeye neden olmaktadır. Buna karşın metilfenidat kullananlarda fonksiyonel düşüş kaydedilmiştir. Ayrıca FTD'in önemli bir tipi olan Pick hastalığı olanlarda da kalsiyum EDTA iyileşmeye neden olmaktadır. FTD için yapılacak tüm klinik çalışmalarda tanısıl kriterlerin, testlerin, deney tasarımının ve hedef ölçümlerinin standart hale getirilmesi gerekmektedir (32).

### Tedavi Kılavuzları

"The Scottish Intercollegiate Guidelines Network" (SIGN) kılavuz geliştirme grubu, ilaçların etkileri sınırlı olmakla beraber, kolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantaminin hafif-orta dereceli Alzheimer olgularında görülen kognitif bozuklukların tedavisinde kullanılması için yeterli derecede kanıt olduğunu düşünmektedir. Kanıtlar yeni olmakla beraber, aynı grup bu ilaçların diğer demans olgularında ve daha şiddetli demanslarda da kullanılabilmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca rivastigminin Lewy cisimciği olan demans olgularında kullanılması da desteklenmektedir (33).

### Rivastigmin:

Kolinesteraz inhibitörü alan Alzheimer'lı hastalarda demans gelişiminin ilaç almayanlara göre 2.5 kat daha fazla yavaşladığı belirlenmiştir. Parkinson hastalığı olanlarda yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada 24 haftalık rivastigmin kullanımının orta derecede iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Rivastigminin Parkinson olgularında uzun süreli etkiliği, 48 haftalık bir çalışmada da saptanmıştır. 24 haftalık kullanımda rivastigminin dikkatin değişik yönlerinde etkili olduğu (sürekli dikkat, odaklanılmış dikkat gibi) saptanmıştır. Yine rivastigmin ile Parkinson olgularına bağlı demans yapılan bir RKC de (10 ar haftalık iki tedavi periyodu- arada 6 haftalık bir ilaçsız dönem var) orta derecede kognitif yarar saptanmıştır. 3353 hastada 15 RKC'yi içeren bir derlemede atipik antipsikotiklerin plaseboya göre ölüm riskini çok az arttırdığı saptanmıştır. Atipik antipsikotiklerin ölüm oranını arttırmadığına dair çalışmalar da vardır (34).

### Fiziksel aktivite – Demans İlişkisi

Gelecek 50 yıl içerisinde, Amerika Birleşik Devletleri'nde Alzheimer'lı hasta sayısı 4.5 milyondan 12 milyona çıkacaktır. Ancak demansı %50 oranında azaltan bir tedavi ile yaklaşık 4 milyon olguyu önlemek mümkündür. Osteoporotik kırıkları olan 5925 yaşlı kadın hastada yapılan çalışmada başlangıçta egzersiz yapan kadınlarda 6-8 yıllık bir izlem süresinin sonucunda kognitif düşüş daha az bulunmuştur. Bu makaledeki bulgulara göre, kardiyorespiratuar fitnessi daha iyi olan hastalarda 6 yıllık izlem sürecinde kognitif düşüş daha az olmuştur. 4615 adet demansı olmayan yaşlı hastada yapılan bir başka çalışmada, fiziksel aktivite yapanlarda kognitif bozukluk oranı %42, AH gelişme şansı %50, ve herhangi bir tür demans gelişme oranı %37 oranında azalmıştır. Fiziksel aktivite yapanlarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon ve obezite riski azalmıştır. 8845 kişiyle yapılan bir çalışmada da orta yaş (40-44)ta görülen KV risk faktörlerinin daha sonraki yaşamda demans riskini arttırdığı saptanmıştır. Bu yaşlarda görülen hipertansiyon ileri yaşta demans riskini %24, diyabet %46, yüksek kolesterol %42 ve sigara %36 oranında arttırmıştır. Fiziksel aktivitenin demans riskini azaltması ile ilgili olası mekanizmalar olarak öne sürülenler, vasküler riskin, obezitenin ve inflamatuvar belirteç düzeylerinin azalması olarak tanımlanabilir. Ayrıca fiziksel aktivite, nöronal fonksiyonları iyileştirebilir, bu da demans olgularında görülen nöronal kaybın klinik etkisini azaltabilir. Fiziksel aktivitenin yaşlılarda görülen demans ve kognitif düşüş üzerine etkisini inceleyen uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır (35).



Sonuç olarak hangi nedene bağlı olursa olsun demans-taki mevcut tedaviler kognitif işlevlerde semptomatik ilerlemeler sağlamakta, bunların hastalığın progresyonu üzerine etkisi bilinmemekte, bu nedenle de geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiş hedef ölçümlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Mart 2008 'de "American College of Physicians" ve "American Academy of Family Physicians" tarafından yayınlanan demansın farmakolojik tedavisi kılavuzunda, donepezil, rivastigmin ve galantamin gibi kolinesteraz inhibitörleri ile memantinin tedavide kullanılabilceği, ilgili ilaçların hiçbirinin diğerine üstünlüğü olmadığı ifade edilmiş, uygun ilaç seçiminin bireysel yarar ve risk, tolere edilebilme, advers etki profili ve maliyete bakılarak yapılması gerektiği belirtilmiştir (36).

### KAYNAKLAR

1. Neugroschl J, Sano M. Current treatment and recent clinical research in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* 2010; 77 (1): 3-16.
2. Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7 (3): 167-85.
3. 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; 291(3): 317-24.
4. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; for the Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21 (2): 136-43.
5. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, et al; dimebon investigators. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372 (9634): 207-15.
6. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, et al; Cache County Investigators. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology* 2007; 69 (3): 275-82.
7. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289 (21): 2819-26.
8. Giunta B, Rezaei-Zadeh K, Tan J. Impact of the CD40-CD40L dyad in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9 (2): 149-55.
9. Tobinick E. Tumour necrosis factor modulation for treatment of Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *CNS Drugs* 2009; 23 (9): 713-25.
10. Belanoff JK, Jurik J, Schatzberg LD, DeBattista C, Schatzberg AF. Slowing the progression of cognitive decline in Alzheimer's disease using mifepristone. *J Mol Neurosci* 2002; 19 (1-2): 201-6.
11. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59 (7): 1125-32.
12. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997; 336 (17): 1216-22.
13. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352 (23): 2379-88.
14. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 (19): 2253-62.
15. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005; 11 (5): 551-5.
16. Aisen PS. Amyloid-based therapeutics: findings translated into novel treatments. *CNS Spectr* 2008; 13 (10 Suppl 16): 36-8.
17. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Jan 25;(1):CD005380.
18. Fu HJ, Liu B, Frost JL, Lemere CA. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9 (2): 197-206.
19. De Strooper B, Vassar R, Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 (2): 99-107.
20. Geerts H. Drug evaluation: (R)-flurbiprofen--an enantiomer of flurbiprofen for the treatment of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2007; 10 (2): 121-33.
21. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al; Tarenflurbil





- Phase 3 Study Group. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302 (23): 2557-64.
22. Brunden KR, Ballatore C, Crowe A, Smith AB 3rd, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-directed drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies: a focus on tau assembly inhibitors. *Exp Neurol* 2010; 223 (2): 304-10.
  23. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283 (8): 1007-15.
  24. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al; Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 (15): 774-83.
  25. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62 (5): 753-7.
  26. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al; LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010; 74 (12): 956-64.
  27. Daiello LA. Current Issues in Dementia Pharmacotherapy. *Am J Manag Care* 2007; 13:198-202.
  28. Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects. *Human Psychopharmacology Clin Exp* 2009; 24: 345-70.
  29. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia Cochrane Database Syst Rev 2009; 15: CD003160.
  30. Kim KY, Ke V, Adkins LM. Donepezil for Alcohol-Related Dementia: A Case Report. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 419-21.
  31. Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy, *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 89-109.
  32. Freedman M. Frontotemporal Dementia: Recommendations for Therapeutic Studies, Designs, and Applications. *Can J Neurol Sci* 2007; 34: 118-24.
  33. SIGN Guideline for the management of patients with dementia: *Int J of Geriatric Psychiatry* 2006; 21:14-16.
  34. Machado JC, Caramelli P. Treatment of dementia: Anything new? *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 575-80.
  35. Deborah E. Barnes, Rachel A. Whitmer, Yaffe K. Physical Activity and Dementia: The Need for Prevention Trial. *Exerc Sport Sci Rev* 2007; 35: 24- 9.
  36. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. *Ann Intern Med* 2008; 148: 370-8.