

Alzheimer Hastalığının İlaç Tedavisinde Yenilikler

Gökay AKSARAY*, Cem KAPTANOĞLU*

ÖZET

Alzheimer hastalığı; bilişsel, davranışsal ve konuşma işlevlerinde ortaya çıkan belirtilerle seyreden nörodejeneratif bir sendromdur. Bu yazıda, bilişsel semptomlara ve bilişsel işlevlerdeki yıkıma yönelik yeni ilaçlardan söz edilerek, gelecekteki tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, ilaç tedavisi, asetilkolinesteraz inhibitörleri

Düşünen Adam; 1999, 12 (1): 35-41

SUMMARY

Alzheimer's disease is a progressive, neurodegenerative syndrome that often first manifests with mild cognitive, language, and behavioural symptoms that gradually worsen in severity, eventually requiring total care for affected patients. Clinical pharmacological approaches toward improvement of cognitive symptoms are discussed, with an emphasis on cholinergic approaches, since they currently appear most promising. Current research approaches to slowing the rate of cognitive decline are discussed.

Key words: Alzheimer's disease, pharmacological approaches, acetylcholinesterase inhibitors

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın belirtilerini gösteren kişi için olduğu kadar, ailesinin, yakın çevresinin yaşamını da olumsuz yönde etkilemektedir. Alzheimer hastalığı aynı zamanda önemli bir halk sağlığı sorunudur. Günümüzde tüm Batı toplumlarında olduğu gibi ülkemizde de ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle yaşlı grubun genel nüfus içindeki oranı giderek artış göstermektedir.

Buna bağlı olarak yaşlılıkta görülen tıbbi ve psikiyatrik hastalıkların yaygınlığında da artış olmaktadır. Altmış yaşındaki popülasyonda yaklaşık % 1 olan Alzheimer hastalığının prevalansı, sonraki her beş yılda ikiye katlanarak 85 yaş ve üstü grupta oranı % 35-45'e ulaşır ⁽¹⁾. Ancak bu hastalığın, yaşlanma sürecinin doğal ve kaçınılmaz bir sonucu olmadığını vurgulamak gerekir.

Alzheimer hastalığının etyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. β -amiloid oluşumunun ve parankimde birikmesinin Alzheimer hastalığının patogenezinin temel özelliği olduğu ortak görüşü vardır. Senil plaklar ve nörofibriller düğümler, nöronal dejenerasyona ve hücre kaybına neden olur. Nükleus bazalis, lokus seruleus ve raphe nükleusdaki hücre kayıpları nörotransmitter sentezini etkileyerek sırasıyla asetilkolin, nöropinefrin ve serotonin defisitlerine yol açar ⁽²⁾.

Kolinjerjik defisit, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Alzheimer hastalığında görülen özgün kimi davranışsal ve bilişsel değişikliklerin oluşmasında katkısı vardır. Kolinjerjik ajanlarla beyindeki kolinjerjik fonksiyonların artırılması tedavi yaklaşımlarından biridir ⁽³⁾.

İkinci tedavi yaklaşımı ise β -amiloid oluşum süreçlerine müdahale edilmesidir ⁽⁴⁾. Üçüncü tedavi yak-

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

laşımı, nörofibriller düğümlerin önemli bir elementi olan tau proteinlerin oluşumunun azaltılmasını hedefler⁽⁵⁾.

Diğer tedavi yaklaşımları ise; kolinerjik defisit dışındaki nörotransmitter defisitlerine yönelik tedavi yaklaşımlarını, sinir büyüme faktörleri ve östrojen kullanımı ile kolinerjik atrofının önlenmesini, antioksidanların kullanılması ile serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın sınırlandırılmasını ve antiinflamatuvarların kullanılması ile inflamasyonun azaltılmasını kapsar⁽⁶⁾.

A. Bilişsel semptomların tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar

Alzheimer hastalığında görülen bilişsel yıkıma yönelik kullanılan ilaçların başında kolinerjik ajanlar gelir. Alzheimer hastalığının etyolojisinde yer alan kolinerjik hipotez; korteks ve diğer beyin bölgelerinde kolinerjik hücre kaybının bilişsel yıkıma neden olduğunu ileri sürmektedir.

Tedavide kullanılan kolinerjik ajanları; muskarinik ve nikotinik agonistler, kolinesteraz inhibitörleri ve asetil kolin salınımını dolaylı etkileyen ajanlar olarak sınıflayabiliriz. Xanomeline, milameline, SB202026 ve AF102B gibi kolinerjik agonistler ümit verici olmakla birlikte erken dönem araştırma sürecindedirler. Kolinesteraz inhibitörleri olarak; birinci kuşak kolinesteraz inhibitörlerini (örn. takrin, fizostigmin), ikinci kuşak kolinesteraz inhibitörlerini (örn. donepezil, rivastigmin, metrifonat ve galantamin) ve eptastigmini sayabiliriz^(6,7).

Kolinesteraz inhibitörlerinin farmakolojik etkileri giderek daha çok ortaya konmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri, intrasinaptik alanda asetilkolin artışına neden olarak muskarinik ve nikotinik reseptörlere daha fazla bağlanır. Önceleri bu süreçlerin altında yatan patogenezi etkilemeden bilişsel semptomlarda düzelmeye yol açtığı düşünülmüştür.

Yeni yapılan araştırmalarda kolinesteraz inhibitörlerinin; nikotinik reseptörler aracılığıyla nöroprotektif etkileri olduğu⁽⁸⁾, muskarinik reseptörleri stimüle ederek nörotropik rejenerasyonu artırdıkları⁽⁹⁾, amiloid prokürsör protein (APP) ve β -amiloid oluşumunu regüle ettikleri saptanmıştır⁽¹⁰⁾.

Takrin: Reverzibl, selektif olmayan asetilkolinesteraz inhibitörüdür. İntrasnaptik asetilkolin miktarını artırarak etkinliğini gösterir. Biyoyararlanımı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte düşük (% 17) orandadır. Yiyeceklerde abzorbsiyonu azalır. Ortalama yarılanma ömrü 5-7 saattir. Aktif metaboliti (1-hidroksitakrin) vardır. 1-hidroksitakrinin terapötik ve yan etki profili takrine benzer. Metabolizmasında P-450 1A2(CYP1A2) izoenzimini kullanır. Fluvoksamin, simetidin gibi CYP1A2 inhibitörleri serum takrin düzeyini artırır. Takrin; teofilin klerensini % 50 azaltırken diazepam, digoksin ve warfarin gibi ilaçların farmakokinetiklerine etkisi olmaz. Klinik kullanım dozlarında (80-160 mg/gün) % 30 oranında kolinesteraz inhibisyonu sağlar⁽¹¹⁾.

Takrin, özellikle hafif ve orta derece bilişsel yıkımı olan Alzheimer hastalarında çalışılmıştır. Çift kör plasebo kontrollü beş çalışmada 2000'i aşkın hastanın sonuçları ortaya konulmuştur⁽¹²⁻¹⁶⁾. Bu çalışmalarda, 6-30 hafta süreyle takrin alan Alzheimer hastalarının % 30-40'ında ılımlı düzeyde işlevsel ve bilişsel düzelmeye saptanmıştır. Kontrol grubunda bu oran % 10 olarak belirtilmektedir. Yanıt dozla ilişkilidir. Günde 120-160 mg'ı tolere eden hastalarda yanıt daha iyidir. Takrin alan hastaların % 60'ı çalışmayı tamamlamıştır.

Hastaların % 30'u ise karaciğer enzimleri yükseldiği için çalışmadan çıkarılmışlardır. Karaciğer enzimleri normalin üst sınırının üç katı yükseldiğinde, ilacın bırakılması önerilir. Hastaların % 10'u ise ilaç yan etkilerinden dolayı çalışmayı terketmişlerdir. Kolinerjik yan etkiler (bulantı, kusma gibi) önde gelen yan etkileri oluşturmaktadır. Takrin alan Alzheimer hastalarında yapılan bir meta-analiz çalışmasında, tedavinin ilk üç ayında bilişsel performans olumlu etkisi vurgulanmıştır.

Aynı çalışmada takrinin, davranışsal semptomlara ve bireyin işlevselliğine olumlu etkilerinin olmadığı bildirilmektedir⁽¹⁷⁾. İki yıllık izlem çalışmasında ise, 120 mg/gün dozundan daha yüksek takrin kullananların daha geç bakım hastası oldukları bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Takrin'in etkinliği, çok ağır ya da çok hafif bilişsel yıkımı olan Alzheimer hastalarında henüz ortaya konmamıştır.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinde beklendiği gibi kolinerjik yan etkiler (bulantı, kusma gibi) görülür. Hastaların % 10-20'sinde gözlenen bu durum hafif-orta düzeydedir. Daha nadir görülen kolinerjik yan etkiler bradikardi ve mide asit salgısının artışıdır. Kardiyak ileti sorunları olanlarda ve ülser sorunu olanlar ya da nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanarlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kolinerjik yan etkiler 2.-4. günlerde ortaya çıkar. İlacın kullanılması ile yan etkilerin sonraki günlerde tolere edilmesi daha kolaylaşır.

Takrin hepatosellüler hasar yapmaktadır. Hastaların % 30'unda karaciğer enzimlerinde üç misli artışlar gözlenebilmektedir. Çoğunlukla asemptomatik seyreder ve ilaç bırakılınca değerler geriye döner. Böylesi hastalarda doz yavaş yavaş artırılarak % 80 olguda sorun aşılabılır. Hastaların % 5-10'unda karaciğer enzimleri 10 kat artabilmektedir. Tedavinin genellikle 6.-8. haftalarında oluşan bu durumun ilacın kesilmesi ile geriye dönmesi daha zordur ⁽¹⁹⁾. Hepatotoksisite kadınlarda daha yaygındır.

Takrin ile tedaviye 40 mg/gün dörde bölünmüş dozda başlanır. Her 6 haftada bir 40 mg artırılarak 160 mg/gün doza çıkarılır. Kişinin tolere edebileceği en yüksek dozlara (160 mg/gün dozlara kadar) çıkılmalıdır. Çünkü bilişsel düzelme dozla ilişkili olarak yüksek dozlarda daha fazladır. Takrin ile 3-6 aylık tedaviden sonra klinik iyilik gözlenmezse ilacın kesilmesi uygundur. Takrin ılımlı ve orta derece yıkımı olan Alzheimer hastalarında kullanılmaktadır. Karaciğer hasarı olan hastalarda kontrendikedir.

Hastaya ve ailesine faydaları ve olası yan etkileri hakkında bilgi verilmelidir. Dörde bölünmüş dozlarda kullanılırken düzenli karaciğer enzim ölçümleri yapılmalıdır. Hepatotoksisitesi nedeniyle tedaviye başlamadan önce alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi saptanır. ALT düzeyi yüksek ise ilaca başlanmaz. Tedaviye başladıktan sonra ya da doz artımında her iki haftada bir, üç ay süre ile ALT düzeyi ölçülür. Kullanılan ilaç miktarı sabit hale geldiğinde ALT ölçümleri üç ayda bir yapılır. Eğer ALT düzeyi normalin 3-5 katı artarsa bir önceki doza düşülür. ALT düzeyi normalin 5-10 katı artarsa ilaç kesilmelidir. Normal sınırlara indikten sonra ilacın tekrar başlanması düşünülebilir ⁽²⁰⁾.

Donepezil: Reversibl, selektif asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Biyoyararlanım oranı yaklaşık % 100'dür. Oral kullanım dozundan 2-4 saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Absorbsiyonu yiyeceklerle önemsiz düzeyde etkilenir. Eliminasyon yarı ömrü 70 saattir. Proteine bağlanma oranı % 93-96'dır. Karaciğerde glukuronidasyonun yanısıra CYP2D6 ve CYP3A3/4 ile metabolize edilir. Dört metabolitinden ikisi aktiftir. Ketokonazol (CYP3A3/4 inhibitörü) ve kinidin (CPY2D6 inhibitörü) donepezil metabolizmasını inhibe ederler. Donepezil'in; teofilin, warfarin, digoksin ve simetidin gibi ilaçların farmakokinetiği üzerinde etkileri yoktur ⁽¹¹⁾.

Çift kör plasebo kontrollü üç çalışmada etkinliği araştırılmıştır. İlk çalışmada hafif ve orta derece kognitif yıkımı olan 450 Alzheimer hastası 12 haftalık paralel grup çalışmasına alınmıştır. Hastalar rastgele plasebo ya da 5 ve 10 mg/gün donepezil almışlardır. Yüksek doz donepezil alan hastalarda, klinik gözlemlere ve nöropsikiyatrik testlere yansıyan ılımlı düzelme saptanmıştır ⁽²¹⁾. İkinci çalışma yine 12 haftalık paralel grup çalışmasıdır. 468 hasta plasebo ya da 5 mg/gün ve 10 mg/gün donepezil almışlardır ⁽²²⁾.

Üçüncü çalışma 473 hastanın katıldığı 24 haftalık bir çalışmadır. Plasebo, 5 mg/gün ve 10 mg/gün donepezil almışlardır ⁽²³⁾. Üç çalışmada da tedavi grubunda, gerek klinik gözlemlerle ve gerek kısa kognitif muayene puanları ile nöropsikiyatrik test performansları sonucunda ılımlı derecede iyilik saptanmıştır. Donepezile yanıtın 10 mg/gün dozunda çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Takrin ile yapılan çalışmalardaki gözlemlerde olduğu gibi 12-24 haftalık donepezil tedavisinden sonra ilacı bırakan hastaların bilişsel seviyelerine dönmüşlerdir. İki yılı aşan izlem çalışmasında 5 mg/gün ve daha fazla donepezil alan hastaların, başlangıçtaki bilişsel performanslarını 40 hafta korudukları ya da üstüne çıktıkları gözlenmiştir ⁽²⁴⁾.

Donepezil kullananlarda istenmeyen yan etkiler periferik kolinerjik etkiler ile ilgilidir. Hastaların % 10-20'sinde bulantı, kusma ve diare görülür. Kas krampları ve yorgunluk hastaların % 8-10'unda söz konusudur. Kolinerjik yan etkiler ılımlı düzeyde ve birkaç gün devam eder. Tedaviye devam edilmesiyle

giderek ortadan kalkar. Transaminazlarda yükselmeye neden olmamaktadır. Ancak araştırmaların sınırlı olduğu ve daha geniş gruplarda, tekrarlı çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu belirtmek gerekir (20).

Donepezil, takrin ile benzer etkinliğe sahiptir. Donepezilin günde tek doz kullanılması ve karaciğer enzim ölçümlerinin düzenli takibinin gerekmemesi önemli avantajlardır. Donepezil için başlama dozu 5 mg/gün'dür. Bir hafta sonra 10 mg/gün dozuna çıkarılır. Tolere edilebildiği böylesi yüksek dozlara çıkılmalıdır. Çünkü bu dozlarda etkinliği daha fazladır. Kolinerjik yan etkilerin yüksek dozlarda daha fazla olacağı da bilinmelidir. Donepezil kullanımında etkinlik ve yan etkilerle ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır (20).

Takrin ve donepezilin tedavide ılımlı etkinliği nedeniyle alternatif yaklaşımların tartışılması gerekir. Bunlar; vitamin E, selegiline, psikososyal girişimler uygulanması, deneysel çalışmaların sonucunu beklemek ya da tedavi etmemek gibi alternatifleri içerir.

Rivastigmin: Psödoirreversibl selektif asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Asetilkolin gibi asetilkolinesteraz enziminin esteratik kısmına bağlanırlar. Ancak ayrılması çok yavaş olur. Aktivitesindeki böylesi "psödoirreversibl" işleyiş nedeniyle plazma yarı ömrü 2 saat olmasına rağmen beyindeki kolinesteraz inhibisyonu 10 saat sürer. Rivastigmin, Alzheimer hastalığında kolinerjik disfonksiyonun olduğu hipokampus ve kortekse yönelik seçiciliği vardır. Asetilkolinesteraz ile etkileşimi sonucu inaktive olur. Karaciğer mikrozomal enzim sisteminde metabolize olmaz (11).

Plasebo kontrollü çalışmalarda Alzheimer hastalarının kognitif test puanlarına yansıyan düzelmeler gözlenmiştir. Diğer kolinesteraz inhibitörlerinde olduğu gibi doza bağlı aktivite gösterir. Yüksek dozlarda (6-12 mg/gün) daha fazla iyileşme söz konusudur. En sık görülen yan etkiler; özellikle gastrointestinal sisteme ait bulantı, kusma, diare ve anoreksi gibi kolinerjik yan etkilerdir (25). Rivastigmin ile ilgili veriler henüz sınırlıdır.

Metrifonat: İrreversibl merkezi sinir sistemi kolinesteraz inhibitörüdür. diğer kolinesteraz enzimlerine göre asetilkolinesteraz enzimine seçiciliği daha

fazladır. Lineer farmakokinetiğe sahiptir. Doz aralığı 40-300 mg/gün'dür. Klinik yanıt ilaç konsantrasyonundan çok kolinesteraz inhibisyon düzeyleri ile ilişkilidir. Rivastigminin kırmızı küre kolinesteraz inhibisyonu yarı ömrü 50 gündür. Kırmızı küre kolinesteraz aktivitesi, merkezi sinir sistemi kolinesteraz aktivitesi ile yakın bağlantılıdır ve periferdeki modeli olarak kabul edilir. Metrifonatın; ranitidin, warfarin, digoksin ve simetidin gibi ilaçlarla etkileşimi yoktur (11,26).

Metrifonat ile yapılan çift kör plasebo kontrollü dört çalışma vardır. İlk çalışmada; 480 Alzheimer hastası 12 hafta süresince takip edilmiştir. İlk iki hafta metrifonat günde tek doz 0,5, 0,9, 2 mg/kg yükleme dozundan sonra sırasıyla; 0,2, 0,3 ve 0,65 mg/kg idame dozlarda 10 hafta ilacı kullanmışlardır. Çalışmaya katılan hastalardan % 89-94'ü çalışmayı tamamlamışlardır. Yüksek doz (0,65 mg/kg) metrifonat alan hastalarda daha belirgin olmak üzere kognitif puanlarda iyileşme saptanmıştır.

Araştırmacılar; karaciğer toksisitesinin gözlenmediğini, en sık gastrointestinal sisteme ait yan etkilerin (karın ağrısı, bulantı, kusma gibi) geliştiğini bildirmektedirler (27). İkinci çalışma ise aynı araştırma grubu tarafından yapılan 24 haftalık çalışmadır. Çalışmayı plasebo grubundan % 88, metrifonat grubundan ise % 79 hasta tamamlamıştır. Hastaların ilacı iyi tolere ettikleri belirtilmektedir. Metrifonat'ın bilişsel semptomların yanısıra davranışsal semptomlara da olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (28).

Becker ve ark. çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmışlardır (29). Çift kör plasebo kontrollü dördüncü çalışmada, 3 ay metrifonat tedavisinden sonra bilişsel ve klinik düzelmeye gözlemlendiği bildirilmiştir. Açık uçlu 18 aylık izlem çalışması döneminde ise metrifonat alan hastalarda Kısa Kognitif Durum Bakısı puanının yılda sadece 1,68 puan azaldığı belirtilmektedir (30).

B. Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatan farmakolojik yaklaşımlar

Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımlarından biri de bilişsel ve işlevsel aktivitelerdeki yıkımın yavaşlatılmasıdır. Böylelikle hastanın yaşam kalitesi ve otonomisi korunur. Alzheimer hastalığının ilerleme-

sinin yavaşlatılması, nöronal hasarın oluşum süreçlerine etkileyerek mümkündür. Antioksidanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), antiinflamatuvar ajanlar, kolinerjik ajanlar, östrojen ve nörotrofik faktörler bu anlamda dikkati çeken farmakolojik ajanlardır.

Antioksidanlar ve MAO inhibitörleri: Beynin oksidatif streslere duyarlı olduğu bilinmektedir. Böylesi durumlarda; DNA parçalanması, membran hasarı ve nöronal ölümün olduğu nörodejenerasyon gerçekleşir. Oksidasyon fonksiyonuna duyarlı bir enzim olan glutamin sentetaz aktivitesinin yitimi Alzheimer hastalarında gözlenen serbest radikallerin oluşumuna ve endojen antioksidan aktivitesinde azalmaya yol açar. Nöroprotektif etkiye sahip olduğu düşünülen antioksidanlar arasında MAO inhibitörleri, vitamin E, askorbik asit, koenzim Q ve idebenoneyi sayabiliriz (6).

Uzun süre düşük doz selegilin (selektif MAO inhibitörü-tip B) alan hastalarda serbest radikallerin ve diğer nörotoksinlerin azaldığı bildirilmiştir. Selegilin ve vitamin E ile yapılan plasebo kontrollü iki yıllık izlem çalışmasında; selegilin ve vitamin E plaseboya üstün bulunmuştur (31).

Antiinflamatuvar ajanlar: Alzheimer hastalığının patogenezi ile ilgili öne çıkan hipotezlerden biri de inflamasyonun olduğu ve immün sistemin rol oynadığı görülmüştür. Senil plakların ve astrositlerin çevresinde mikroglia hücreleri gözlenir. Sitokinler özellikle interlökin-1 ve interlökin-6 konsantrasyonları Alzheimer hastalığında artmıştır. Bu inflamatuvar faktörler, amiloid prekürsör proteini (APP) uyarımları nedeniyle nörotoksik β -amiloid oluşumunda önemli rol oynarlar (6).

Romatoid artritli hastalarda (uzun süre antiinflamatuvar tedavi alan) Alzheimer hastalığının görülme sıklığı beklenmedik oranda düşüktür. Bu gözlem, Alzheimer hastalığına karşı korunmada nonsteroid antiinflamatuvarların (NSAI) etkin olduğu teorisini desteklemektedir. İkiz çalışmaların da NSAI'nı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (32). Rogers ve ark. yaptığı plasebo kontrollü çalışmada; indometazin alan grupta bilişsel fonksiyonların korunduğu oysa plasebo grubunda bilişsel yıkımın devam ettiği gözlenmiştir (33).

C. Alzheimer hastalığının farmakolojik tedavisinde gelecekteki yaklaşımlar

Alzheimer hastalığına yönelik deneysel tedavi yaklaşımları, "hastalığın seyri değiştirilebilir mi?" sorusuna odaklanmıştır. Bu alanda atılacak olumlu adımlar, önemli epidemiyolojik, sosyal ve ekonomik kazançları da beraberinde getirecektir. Hastalığın başlangıç yaşının birkaç yıl geciktirilmesi, prevalansını önemli oranda azaltacaktır.

Çalışmaların odaklandığı alanlar:

- 1) Kullanıma girmiş ve girecek olan kolinesteraz inhibitörü ilaçların Alzheimer hastalığının seyrini değiştirebilme imkanı,
- 2) Antiinflamatuvar ilaçlar gibi kullanımda olan ancak Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılmamasına henüz izin verilmemiş ilaçların hastalığın seyrini yavaşlatabileceği,
- 3) β -amiloid reseptörünü bloke eden -moleküler yaklaşımlar olarak sıralayabiliriz (34).

Kolinesteraz inhibitörleri: Taktin ve donepezil dışında ikinci kuşak kolinesteraz inhibitörleri rivastigmin, metrifonat, galantamin ve oral fizostigmin ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu tedavi yaklaşımları M1 muskarinik reseptör agonistlerinin tedaviye ilavesi ile daha etkili olacaktır. Xenomelin böyle bir ajandır. Düşük dozlarda etkili olması, vücutta birikmemesi, düşük ilaç etkileşimi, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması, kabul edilebilir yan etki profili ile gelecek için ümit veren bir ilaçtır (35). Kolinesteraz inhibitörleri (fenserin gibi) ile ilgili çalışma alanlarından biri de B-amiloid düzeylerini azaltmaları konusudur (36).

Antiinflamatuvar alanlar: Alzheimer hastalarında sitokinlerin (interlökin-1, interlökin-6) yanısıra akut faz proteinleri (α 1-antikemotripsin, α 2-makroglobulin ve C-reaktif protein) de artar. Alzheimer hastalarında şiddetli akut faz yanıtı ile bilişsel semptomlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Merkezi sinir sisteminin inflamasyon yanıtını önlemede, prednizon gibi kortikosteroidler en etkili ve geniş spektrumu olan ajanlardır. Ön çalışmalar 10 mg/gün prednizonun Alzheimer hastalarında akut faz yanıtını baskılamadığı, 20 mg/gün dozunun α 1-antikemotripsin düzeyini azalttığı saptandı (37).

İbuprofen gibi nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, Alzheimer hastalığının başlama yaşını geciktirdiği yönündeki epidemiyolojik çalışmalar sonucu ilgi toplamıştır. Bu alanda araştırılan diğer ilaçlar ise antimalarial ilaçlar kolşisin ve dapson'dur (34).

Moleküler yaklaşım: β -amiloid reseptör araştırması, Alzheimer hastalığında önemli çalışma alanlarından biridir. B-amiloid için reseptör saptanırsa bu reseptör yoluyla B-amiloid nörotoksitesini engelleyecek ilaç geliştirilebilir. B-amiloid reseptörüne spesifik çalışan bu ilaçların terapötik kullanımı, gelecekte heycan verici konulardan biri olacaktır (34).

Kolinesteraz inhibitörlerinin Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılması ilk kez 1979 yılında olmuştur. Bu grup ilaçların hastalığın kimi semptomlarını azaltacağı düşüncesi 10 yılı biraz aşan bir süreçte gerçekleşmiştir. Büyük olasılıkla gelecekteki 10 yıl ise Alzheimer hastalığının seyrini değiştirecek ilaçları göreceğimiz yıllar olacaktır.

KAYNAKLAR

- Cummings JL: Alzheimer's disease management. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 13):4-5, 1998.
- Ceylan ME, Göka E: Alkol kullanım bozuklukları, yaşlılık psikiyatrisi, demans. 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1998; s.167-222.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B ve ark: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 30:217 (4558):408-14, 1982.
- Rubin EH: Current advances in Alzheimer's disease. A medical model paradigm for psychiatric education. *Psychiatry Clin North Am* 1:77-89, 1997.
- Trojanowski JQ, Lee VM-Y: Phosphorylation of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease and Lewy body demantias. *Ann NY Acad Sci* 15:92-109, 1994.
- Schneider LS: New therapeutic approaches to cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 11):8-13, 1998.
- Taylor P: Development of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease. *Neurology* 51(Suppl 1):S30-S35, 1998.
- Nordberg A, Lilja A, Lundqvist H, et al: Tacrine restores cholinergic nicotinic receptors and glucose metabolism in Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *Neurobiol Aging* 6:747-58, 1992.
- Farlow MR, Evans RM: Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology* 51(Suppl 1):S36-44, 1998.
- Nitsch RM, Slack BE, Wurtman RJ, et al: Release of Alzheimer amyloid precursor derivatives stimulated by activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 258:304-7, 1992.
- Crismon ML: Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 18(2 Pt 2):47-54, 1998.
- Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, et al: A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 18:1253-9, 1992.
- Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al: A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 18:2523-9, 1992.
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, et al: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Group Study. *JAMA* 13:985-91, 1994.
- Forette F, Hoover T, Gracon SI, et al: A double-blind, placebo-controlled, enriched population study of tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurology* 2:1-10, 1995.
- Foster NL, Petersen RC, Gracon SI, et al: An enriched-population, double-blind, placebo-controlled, crossover study of tacrine and lecithin in Alzheimer's disease. The Tacrine 970-6 Study Group. *Dementia* 5:260-6, 1996.
- Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, et al: Cholinesterase inhibition for Alzheimer's disease. A meta-analysis of the tacrine trials. *JAMA* 280:1777-82, 1998.
- Knopman D, Schneider L, Davis K, et al: Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. Tacrine Study Group. *Neurology* 1:166-77, 1996.
- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, et al: Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 271:992-98, 1994.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other demantias of late life. *Am J Psychiatry* 154(Suppl 5):1-39, 1997.
- Rogers SL, Friedhoff LT, Apter JT, et al: The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 6:293-303, 1996.
- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT: Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 9:1021-31, 1998.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al: A 24-week double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. donepezil Study Group. *Neurology* 1:136-45, 1998.
- Rogers SL, Friedhoff LT: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1:67-75, 1998.
- Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, et al: Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci* 15:1201-7, 1996.
- Cummings JL: Metrifonate: overview of safety and efficacy. *Pharmacotherapy* 18(2 Pt 2):43-6, 1998.
- Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F, et al: Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. Metrifonate Study Group. *Neurology* 5:1214-21, 1998.
- Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, et al: Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 5:1222-30, 1998.
- Becker RE, Collier JA, Markwell SJ, et al: Effects of metrifonate on cognitive decline in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled, 6-month study. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 1:54-7, 1998.
- Becker RE, Collier JA, Markwell SJ, et al: Double-blind, placebo-controlled study of metrifonate, an acetylcholinesterase inhibitor, for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 3:124-31, 1996.
- 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* 17:1216-22, 1997.

32. Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, et al: Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 2:227-32, 1994.
33. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al: Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 43:1609-11, 1993.
34. Davis KL: Future therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 11):14-6, 1998.
35. Bodick NC, Offen WW, Levey AI, et al: Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 4:465-73, 1997.
36. Haroutunian V, Greig N, Pei X-F, et al: Pharmacological modulation of Alzheimer's beta-amyloid precursor protein levels in the CSF of rats with forebrain cholinergic system lesions. *Brain Res Mol Brain Res* 1-2:161-8, 1997.
37. Aisen PS, Marin D, Alsteil L, et al: A pilot study of prednisone in Alzheimer's disease. *Dementia* 4:201-6, 1996.

becya