

ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

Esen Saka*, Kaynak Selekler**

Alzheimer Hastalığının (AH) primer tedavisi hastalığın hafıza ve bilişsel semptomlarına odaklanmış olup, semptomatiktir. İkincil tedavisi ise hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan depresyon, sanrılar, bunaltı, ajitasyon ve uyku bozukluğu gibi bulguların giderilmesini amaçlayıp, hastanın yaşam kalitesini artırıcı, bakımını destekleyici özelliktedir.

Primer demans tedavisinde amaç hastalığın bilişsel semptomlarında iyilik, olmazsa hastalığın gidişatını durdurmak, hiç olmazsa progresini yavaşlatmaktır. Alzheimer hastalığının tedavisinde son yıllarda bu alanda birçok terapatik ajanlar denenmiş ancak hiç birinden büyük yararlanım sağlanamamıştır. Primer AH tedavisinde kullanılan ya da geliştirilen tedavi stratejileri şu ana başlıklarda incelenebilir (22):

- 1- Transmitter (özellikle kolinerjik) yerine koyma tedavisi
- 2- Östrojen tedavisi
- 3- Antiinflamatuar ilaçlar
- 4- Antioksidatif tedavi
5. Nörotrofik faktörler
- 6- Amiloid prosesini etkileyen ilaçlar

Kolinerjik yerine koyma tedavisi:

Kolinerjik hipoteze göre, AH'da bilişsel işlevlerin ve özellikle bellek bozukluğunun azalmış kolinerjik transmiyondan kaynaklandığı öngörülmektedir. Antikolinerjik ilaçların bellek bozukluğuna neden olması, AH'da asetilkolin transferaz enzim aktivitesinin düşük bulunması ve nöron kaybının en belirgin olarak kolinerjik nöronlarda görülmesi bu hipotezi desteklemektedir. Gerçekten de AH'da en fazla yararlı bulunan ve üzerinde çalışılan ilaçlar kolinerjik ilaçlardır. Kolinerjik ilaçlardan günümüzde en fazla kullanılan ya da denenilen ilaçlar ise **kolinesteraz inhibitörleridir** (KEİ). KEİ'lerin teorikte öne sürülen 4 ana farmakolojik etkisi şunlardır (24):

1- Santral kolinerjik sinapslardaki aşırımı nikotinik ve muskarinik etkisi ile iyileştirmesi,

2- Nikotinik reseptör aktivasyonu ile nöronal de-

jenerasyonu önlemesi,

3- M1 reseptör aktivasyonu ile toksik Amiloid Prekürsör Protein (APP) ürününün oluşmasını engellemesi,

4- Muskarinik reseptör stimülasyonu ile büyüme faktörlerinin (NGF, BDNF) sentezini artırması.

Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından AH tedavisinde sadece kolinesteraz inhibitörleri onaylanmıştır. Kolinesteraz inhibitörlerinden Amerika'da ve Avrupa'da piyasada olan ilaçlar donepezil ve tacrine'dir. ENA 713 (Rivastigmine) ve metrifonat ile ilgili klinik çalışmalar tamamlanmak üzere olup bu yıl zonunda piyasaya çıkması beklenmektedir. Elde edilen veriler bu ilaçlardan AH'larının %15- 40'ının değişik derecede yararlandığını göstermektedir. KEİ'ler arasında etkinlik açısından belirgin fark bulunmama ile birlikte yan etki ve kullanım biçimleri arasında fark vardır. KEİ'lerden asetilkolinesteraza spesifik olan ve bütirikolinesteraz inhibisyonu yapmayanlar daha az gastrointestinal yan etkilere sahiptir. Şu anda piyasada olan ve piyasaya çıkmak için ön çalışmaların sürdüğü bazı KEİ'lerinin asetilkolinesteraz selektivitesi ve kullanım sıklığı tablo 1'de verilmiştir (19).

Tacrine (Cognex®); AH tedavisinde onaylanan ilk kolinesteraz inhibitörü olup, ABD'de üç çok merkezli çift-kör çalışma ile etkili olduğu ortaya konulmuştur (10, 14, 18). Bu çalışmalar ve daha sonraki çalışmalar tacrine'in 80 mg ve üzerindeki dozlarda etkin olduğunu ve etkinliğin hastanın tedavi öncesi mini-mental durum muayenesi skoru ile orantılı olduğunu göstermiştir. Tacrine, aslında bir aminoakridin boyası olup, belirgin yan etkileri vardır. Bunların en önemlisi hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen serum alanin transferaz (ALT) enziminin yükselmesidir. Yükselmenin kadınlarda daha fazla olduğu ve tedaviye başlamayı takiben ilk 7 hafta içinde geliştiği bildirilmiştir. ALT'nin normalin 3 katına kadar olan yükselmesi halinde tedavi değişikliği önerilmemekten daha yüksek değerlerde ilacın kesilmesi gereklidir. Hastaların %75'inde ALT düzeyi, ilacın kesimini takiben normal değerlere inmektedir. Bu hastalarda tacrine'in tekrar başlanabileceği bildirilmiştir. Ancak klinik olarak sarılığın ortaya çıktığı hastalarda tacrine'in kesilmesi ve tekrar kullanılmaması önerilmektedir (36, 24). İlacın

*: Uzman Dr.

** : Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

Tablo 1: Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin asetilkolinesteraz selektivitesi ve kullanım sıklığı

KEİ Adı	Asetilkolinesteraz Selektivitesi	İnhibisyon Mekanizması	Günlük Dozlam Sıklığı
Tacrine	Selektif değil	Reversibl	4
Donepezil	Selektif	Reversibl	1
Rivastigmine	Selektif	Psödo-irreversibl	2
Metrifonate	Selektif değil	Psödo-irreversibl	1
Galanthamin hidrobromide	Selektif	Reversibl	2 ya da 3
Kontrollü salımlı fizostigmin	Selektif Değil	Reversibl	2

diğer yan etkileri ise, bulantı, kusma, diare ve baş ağrısıdır. Tacrine'in yan etkileri yanısıra kullanım zorluğu da vardır. ALT düzeyi monitorizasyonu için iki haftada bir kan alınmasının gerekliliği, ilacın yavaş artırılarak 6 ay gibi uzun bir sürede etkin doz olan 160 mg/gün'e çıkılabilmesi, ve dört dozda kullanım gerekliliği alternatif kolinesteraz inhibitörlerinin aranmasına neden olmuştur.

Donepezil (Aricept®); FDA tarafından onay alan ikinci kolinesteraz inhibitörüdür. Donepezil ile yapılan çalışmalarda hastaların kognitif testlerle saptanan yararlanımı tacrine ile karşılaştırılabilir ölçüde, hatta hafif derecede daha fazla olduğu belirtilmektedir (30) Reversibl, non-kovalent KEİ olan donepezil, nöronal asetilkolin esteraz'a selektiftir. Donepezil'in oral yararlanımı %100'e yakın, eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık 70 saattir. Bu nedenle günde tek doz kullanılabilir. Tacrine gibi ciddi hepatotoksik yan etkileri yoktur ve karaciğer enzim monitorizasyonu gerektirmez. İlaça bağlı yan etkiler hafif ya da orta derecede olup, geçicidir. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, uyku düzensizlikleri, kas krampları ve yorgunluktur. Bu yan etkilerin hızlı doz artırımı ile daha fazla olduğu belirtilmektedir. İlacın digoksin, simetidin, warfarin ve teofilin gibi sık kullanılan ilaçlarla farmokokinetik ve farmakodinamik etkileşimi yoktur, bu ilaçlarla beraber kullanılabilir. Donepezil'e 5 mg/gün gece dozu olarak başlanması ve 6 haftalık periyoddan sonra 10 mg/gün dozuna çıkarılması önerilmektedir (28, 33). Yararlılığı diğer kolinesteraz inhibitörleri ile ölçülebilir düzeyde olup, yan etkisinin az olması, uygun farmokokinetik özellikleri nedeniyle orta ve hafif derecede AH'da ilk seçenek tedavi olarak görünmektedir.

AH'nın tedavisinde ilk denenen ilaçlardan olan *fizostigmin'in kontrollü salımlı formunun*, tacrine kadar yararlı olduğu gösterilmiştir. Günde iki dozda kullanılabilen bu ilacın, bulantı şeklinde gastro-intestinal yan etkileri olmasına rağmen hepatotoksik olmadığı bildirilmiştir (35).

Uzun etkili KEİ inhibitörü olan *Metrifonate*'in da

yapılan önçalışmalarda AH'da kognitif iyileşme, ya da kognitif yıkımda azalmaya neden olduğunu göstermiştir (9). Farmokokinetik ve farmakodinamik özellikleri donepezil'e benzeyen bu ilaç, selektif KEİ değildir. Metrifonate'in aslında yarı ömrü uzun değildir, kolinesteraz inhibisyonu irreversible olmasından dolayı etkisi uzundur. Bu nedenle günde tek doz hatta haftada tek doz kullanımı yeterli olabilir (8).

Rivastigmine (Exelon®); karbamaz selektif, psödoirreversibl kolinesteraz inhibitörüdür. Asetilkolin esteraz inhibisyonunun özellikle kortikal ve hipokampal nöronlarda olduğu öne sürülmektedir. Etki süresi uzun olup (yaklaşık 10 saat), günde iki doz tedavi verilebilmektedir. Rivastigmin ile ilgili çok merkezli çalışmalar devam etmektedir ancak ön çalışmalar ilacın kognitif yıkımı azalttığını ve günlük yaşam kalitesini artırdığını, ciddi yan etkisinin ise olmadığını göstermiştir. Diğer KEİ gibi gastrointestinal yan etkileri olmakla birlikte hepatotoksitesi yoktur. İlacın metabolizmasında karaciğer P450 enzim sisteminin yer almaması ve plazma proteinlerine bağlanmasının az olması nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşimi minimaldir. Exelon için önerilen başlangıç dozu 3 mg/gündür, 2 haftada bir dozun 3 mg/gün artırılarak 12 mg/gün'e kadar çıkılabileceği belirtilmektedir. Klinik çalışmalar ilacın 6-12 mg/gün dozunda etkin olduğunu göstermiştir (4, 8, 24, 30).

Galanthamin hidrobromide (Reminyl®)'in kolin-asetil esteraz inhibisyonu yanısıra nikotinik asetilkolin reseptör uyarımı yaptığı ve asetilkolin salınımını artırdığı önerilmektedir. 636 Alzheimer hastasında yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmanın sonuçlarına göre Galantamin plaseboya oranla kognitif testlerde 3.7-3.8 puanlık fazlalığa neden olmaktadır. İlacın yan etkileri diğer KEİ'lere benzer şekilde gastrointestinal sisteme aittir (24).

KEİ'leri ile yapılan klinik çalışmalar hafif ve orta ağırlıktaki hastalara yapılmış olup, sonuçların tek hasta bazına aktarılması zordur. Ön çalışmalar bu ilaçların hastalığın ağır devreye ilerlemesine kadar kullanılmasını önermektedir. Kognitif yararlarının ya-

nırsıra bakım evlerine gidişin geciktirilmesi, apati, kooperasyon bozukluğu, sanrılarda da bu ilaçların iyileştirici etkisi vurgulanmaktadır.

Kolinerjik tedavilere hastaların cevabında bireysel farklılıkların gelişmesi nedeniyle cevap veren ve vermeyen hastaların özellikleri epidemiyolojik olarak araştırılmıştır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlara göre KEİ'lere cevap veren hastaların özellikleri şunlardır: 1- Yaşı yüksek olan ve ortostatik kan basıncı farkı 10 mmHg üzerinde olan hastalar (32); 2- Alzheimer patolojisine ek olarak "Lewy body" patolojisi olanlar (22); 3- apoE ε4 aleline sahip olmayan hastalar (25); 4- MRI'da belirgin hipokampal atrofi olmayanlar(26); 5- KEİ'e ek olarak östrojen kullanan kadınlar (31). Bütün bu gözlemlere rağmen hastaya cevapsız diyebilmek için KEİ'lerin terapatik seviyeye erişecek uygun dozda kullanılması ve buna rağmen yararlanım görülmemesi gereklidir (13).

Muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptör agonistleri: AH' da kolinerjik sistemin artırılmasının bir yoluda direk kolinerjik reseptörlerin uyarılmasıdır. Öğrenme ve bellekte rol oynayan kortikal ve hipokampal yapılarda bulunan M1 reseptörlerinin, kolinerjik girdinin azalmasına rağmen sağlam kaldığı gösterilmiştir. AH'da bu nedenle M1 reseptör agonistlerinin etkili olabileceği düşünülmüştür. Aynı zamanda M1 muskarinik reseptör uyarısı ile β-amiloid sekresyonunun azaldığı belirtilmektedir. Selektif M1 agonisti olan *Xanomoline* orta ve hafif şiddette Alzheimer hastalarında denenmiştir. Bu hastaların 24 haftalık çalışma sonunda kognitif yararlanım gösterdiği belirtilmektedir. Ancak bu yararlanım KEİ'lerden fazla değildir. Bu çalışma *Xanomoline*'nin özellikle hastalarda ajitasyon, delüzyon ve halüsinasyon gibi semptomlarda iyilik yaptığını belirtmektedir. Buna karşın hastalarda ilaca bağlı 12.6% gibi sık gelişen senkop atakları ve gastro-intestinal yan etkiler ilacın kullanımı zorlaştırmaktadır (5). Bu yan etkilerin *Xanomoline*'nin karaciğerde olan metabolitinden dolayı olduğu düşünülmekte olup transdermal formu hazırlanmaktadır. Diğer M1 agonisti *SB202026*'in ise hastaların bilişsel semptomlarına yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir. *Milameline* hidroklorid ile ilgili çalışmalar sürmektedir (19).

Yine hafıza ve öğrenmede önemli rol oynadığı düşünülen nikotinik reseptör agonistleri de AH tedavisinde araştırılmaktadır. Bunlardan *ABT-418*, AH' da klinik çalışmalarda denenmektedir (23).

Monoaminerjik yerine koyma tedavisi:

AH'da yalnızca kolinerjik değil noradrenerjik, serotonerjik ve glutaminerjik nöron kaybı da vardır. Bu

nedenle yararlı olabileceği düşünülen kolinerjik ve adrenerjik aktiviteye sahip *besipiridine* de denenmiş ancak yararı gösterilememiştir (16). MAO-B inhibitörü *selejinin*'in AH' da bilişsel bozukluklarda, 5-hidroksitriptamin geri alım inhibitörü *citalopram*'in ise duygusal bozukluklarda etkin olduğu bildirilmiştir (23). Glutamaterjik agonist, ampakinlerin normal bireylerde hafızayı kuvvetlendirdiği belirtilmektedir (24). Ancak AH'da yapılmış çalışma sonucu bildirilmemiştir

Östrojen:

Kolinerjik sistemi kuvvetlendirici tedavi stratejileri yanı sıra hastalığın epidemiyolojik özelliklerinden yola çıkılarak da tedavi yolları araştırılmıştır. Östrojen kullanan kadınlarda Alzheimer hastalığının daha az olduğu bilinmektedir (15). Hipokampusta, kolinerjik nöronlarda östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Östrojenin "nerve growth" faktör salınımını uyardığı ya da antioksidant fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Aynı zamanda östrojen kolinasetiltransferaz aktivitesini artırmaktadır. Yapılan bir pilot çalışmada östrojenin Alzheimer hastalarında verbal bellekte iyilik yaptığı bildirilmiştir (2). Aynı zamanda östrojen kullanan kadınların tacrine tedavisinden daha fazla yararlandığı belirtilmektedir (31). Alzheimer hastalarında östrojen tedavisi klinik çalışmaları sürmekte olup, primer tedavi olarak halen östrojen tedavisi Alzheimer hastalığında önerilmemektedir (19).

Antiinflamatuvar İlaçlar:

Anti-inflamatuvar ilaç kullananlarda AH'nın daha düşük oranda görülmesi tedavide antiinflamatuvar ilaçları gündeme getirmiştir. İmmünohistokimyasal çalışmalar da Alzheimer Hastalarının beyinde inflamatuvar cevabın yer aldığını göstermiştir. Anti-inflamatuvar ilaçlardan yalnızca *indometazin* plasebo-kontrollü bir çalışmada denenmiş olup, plaseboya etkin olduğu gösterilmiştir (27). Ancak yüksek gastro-intestinal yan etkileri nedeni ile kullanımı zordur. Selektif siklo-oksijenaz 2 (COX 2) inhibitörleri ile bu sorun çözülebilir. Bir selektif COX 2 inhibitörü olan *celecoxib* ile plasebo kontrollü çift kör bir çalışma yürütülmektedir (6). Küçük çaplı bir başka çalışmada ise siklofosamid orta derecede immünosüpresif dozda denenmiş ve hastalarda kognitif yararlanım görüldüğü bildirilmiştir (21). AH'da *steroidler* ve *hidroksiklo-rokin*'de inflamatuvar prosesi azatmayı amaçlayarak denenmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının 1998 yıl sonunda tamamlanacağı belirtilmektedir. Halen anti-inflamatuvar ilaçlar primer Alzheimer tedavisi olarak önerilmemektedir (19, 24).

Antioksidan tedavi:

AH patogenezinde sorumlu tutulan oksidatif stres ve serbest radikal hasarı nedeniyle antioksidatif tedavi stratejileri de denenmiştir. *Selejilin* (2x5 mg/gün) ve α -*tokoferol* (vitamin E) (1000 IU, günde 2 doz) kombine ve tek tek kullanımının AH'da progresi 8 ay yavaşlattığı gösterilmiştir (29). İn vitro çalışmalarda da tokoferol'un β -amiloid dahil toksinlere karşı antioksidan etki gösterdiği gösterilmiştir (3). Toksisitesinin de düşük olması nedeniyle vitamin E'nin AH'da kullanımını önerilmektedir. Ancak α -tokoferol bazı bireylerde koagülopatiyi artırabileceği için dikkatli olunması gerekmektedir. Aynı zamanda α -tokoferolün daha düşük dozda aynı etkiyi gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir. Bir MAO-B inhibitörü olan *lazabemid* ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir (11).

Mitokondrial fonksiyonu kuvvetlendirdiği ve böylece oksidatif stresi azalttığı düşünülen, aynı zamanda direkt kolinerjik agonist olan *asetil-L-karnitin* (gamma-trimetil-beta-asetilbütirotobetain, ALCAR) AH tedavisinde denenmektedir. Asetil-L-karnitin ile yapılan ilk çalışmalar pozitif olmasına rağmen takip eden çalışmalar bunu desteklememiştir. Bu çalışmaların daha sonra yapılan subgrup analizi 65 yaşın altındaki hastalarda kognitif yıkımı azalttığını göstermiştir. Yalnız bu yaş grubundaki hastalarla yapılan bir başka çalışma devam etmektedir (24).

Adenozin geri-alım, fosfodiesteraz inhibitörü olan *propentofilin* ise mikroglia hücrelerinin patolojik aktivasyonunu önlemesi ve glia hücrelerinde modülatör etkisi nedeniyle hem Alzheimer hastalığında hem de vasküler demanslarda nöroprotektif etkisi nedeniyle denenmektedir. AH'da ve vasküler demanslarda propentofilin'in denendiği 4 faz III çalışmanın metaanaliz sonuçları her iki hastalık grubunda da propentofilin'in hastalığın progresini 9-12 ay geciktirdiğini göstermektedir (17).

İdebenon'un serbest radikal çöpçüsü olarak görev yaptığı, mitokondri membranını lipid peroksidasyonundan koruduğu ve koenzim Q'ya benzer şekilde ATP üretimini artırdığı öne sürülmektedir. İdebenonla ilgili çalışmalar da sürmektedir (24).

Potent lipid peroksidaz inhibitörleri olan *21-amino steroidlerin* de (*trilazad mezilat*, U-78517F, U-83836E) deneysel çalışmalarda hipokampal nöronları β -amiloid toksisitesinden koruduğu gösterilmiştir.

Nörotrofik Faktörler:

Nörotrofik faktörlerden "nerve growth factor" (NGF), "brain-derived neurotrophic factor" (BDNF), "ciliary neurotrophic factor", nörotropin-3, insulin-li-

ke growth factor-I (IGF-I) üzerinde çalışılmıştır. Bunlardan AH'da en umut verici olan NGF'dir. Bazal önbeyin kolinerjik nöronları NGF reseptörleri içermekte olup, NGF tedavisi ile bu nöronların yaşamının arttığı gösterilmiştir. Yine hayvan deneylerinde NGF tedavisi ile kognitif iyileşme sağlandığı belirtilmektedir. Ancak NGF sistemik verildiğinde santral sinir sistemine geçemediği için kullanım zorluğu vardır. İntratekal, daha sonra nazal sprey olarak kullanımı denenmiş ancak intratekal kullanımda meninks kalınlaşması, nazal kullanımda şiddetli ekstremitte ağrısı yaptığı görülmüştür. Kronik NGF salan gen tedavisi üzerinde çalışılmaktadır.

NGF'nin direkt verilmesinin yanısıra, NGF etkisini artıran oral ajanlar da denenmektedir. Bunlar, AIT-082, idebenon ve propentofilin'dir. AIT-082'in kan beyin bariyerini geçerek, NGF salınımını uyardığı, etkinliğini artırdığı ve yaşlı hayvanlarda kognitif iyilik yaptığı gösterilmiştir (24).

Nörotrofik faktörlerden IGF-I'in diğer etkilerin yanısıra hipokampal nöronları β -amiloid toksisitesinden koruduğu gösterilmiştir. IGF-I ile deneysel çalışmalar sürmektedir (12).

Amiloid prosesini etkileyen ilaçlar:

Amiloid prosesini etkileyen ilaçlar α -sekretaz aktivitesini artırmayı ya da β ve γ -sekretaz aktivitesini azaltmayı ve böylece toksik amiloid birikimini önlemeyi amaçlamaktadır. Kolinerjik yerine koyma tedavisinde bahsedilen KE1 ve M1 muskarinik reseptör agonistlerinin etkilerinden birinin bu yol üzerinden olduğu önesürülmektedir. Benzer şekilde serotonin 5-HT₂ ve 5-HT_{1C} reseptör agonistleri, vazopressin V_{1a} ve bradikinin B₂ reseptör agonistleri de α -sekretaz yolunu aktive ederek toksik olmayan amiloid oluşumunu artırmaktadır (24). Toksik amiloid birikimini artırdığı bilinen Protein kinaz C izoenzim aktivitesini inhibe eden ilaçlar da (palmitoylkarnitin, asetil-L-karnitin, gangliosidler, siklosporin) uygun önleyici tedavi seçenekleri olarak görünmektedir ve üzerinde çalışılmaktadır (1, 37).

Bunun yanında Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğu, toksik amiloidin temizlenmesini sağladığı önesürülen apolipoprotein E ϵ 2 analoglarının geliştirilmesi üzerinde de çalışılmaktadır (34).

Diğer tedavi stratejileri:

Alzheimer hastalığı patogenezinde bir zamanlar popüler olan alüminyumun çesyonu amacı ile *desferriksamin* de tedavide kullanılmış ve günlük yaşam becerisini artırdığı belirtilmiştir. Muhtemelen bu etkiden alüminyum çesyonu değil de demir çes-

yonu sorumludur.

Son zamanlarda çıkan bir başka çalışma ise EGB 761 olarak adlandırılan *gingko biloba* ekstralarının AH'da kognitif testlerde (ADAS-Cog) plasebo alan gruba oranla 1.4 puan fazlalığa neden olduğunu göstermiştir (20). Ancak Knopman bu farkın az olduğunu belirtmekte ve halen ilacın Alzheimer hastalığında kullanılmasını önermemektedir (19).

Yıllardır her türlü demans tedavisinde hekimler tarafından kullanılan popüler ilaçlar hiderjin ve nootropiklerin (pirasetam, oksirasetam, pramirasetam) AH'da kognitif yarar sağlamadığı gösterilmiştir(7).

Sonuçta, Alzheimer hastalığının tedavisinde deneysel ve klinik çalışmalarla denen tüm bu ilaçlardan yalnızca asetilkolin esteraz inhibitörlerinin etkinliği ispatlanmış olup hafif ve orta derecedeki hastalarda kullanılması önerilmektedir. Vitamin E ile yapılan klinik çalışmaların olumlu olması ve toksisitesinin düşük olması nedeniyle ek tedavi olarak kullanılabilir. Menopoza giren kadınlarda ise kontrendike değilse östrojen kullanması profilaktik açıdan önemli olabilir.

Kaynaklar:

- 1- Aisen PS, Davis KL. The search for disease-modifying treatment for Alzheimers disease. Neurology 1997; 48 (Suppl 6):S35-S41.
- 2- Athana S, Craft S, Baker LD ve ark. Transdermal estrogen improves memory in women with Alzheimer's disease. Society for Neuroscience Abstracts 1996; 22: 200
- 3- Behl C, Davis J, Cole GM, ve ark. Vitamin E protects nerve cells from amyloid- protein toxicity. Biochem Biophys Res Comm 1992; 186:944-950.
- 4- Bloom JC, Anand R, Veach J ve ark. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998; 1: 55-65.
- 5- Bodick N, Offen W, Levey AI ve ark. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer Disease. Arch Neurol 1997; 54:465-473.
- 6- Brodaty H, Sachde PS. Drugs for prevention and treatment of Alzheimer's disease. MJA 1997; 167: 447- 457.
- 7- Clause JJ, Ludwig C, Mohr E ve ark. Nootropic drugs in Alzheimer's disease: symptomatic treatment with pramiracetam. Neurology 1991; 41: 570- 574.
- 8- Crismon ML. Pharmacokinetics and drug interactions of cholinesterase inhibitors administered in Alzheimer's disease. Pharmacotherapy 1998; 18 (2 Pt 2): 47S-54S.
- 9- Cummings JF. Metrifonate: Overview of safety and efficacy. Pharmacotherapy 1998; 18 (2 Pt 2): 43S- 46S.
- 10- Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER , ve ark. Adouble blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. N. Engl J Med 1992;327:1253-1259.
- 11- Dingemans J, Wood N, Jorga K, Kettler R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and multiple doses of the MAO-B inhibitor lazabemide in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 43:41-7, 1997
- 12- Dore S, Kar S, Remi Q. Rediscovering an old friend. IGF-I: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases. Trends Neurosci 1997; 20: 326- 331.
- 13- Egger SA, Harvey RJ. Clinical heterogeneity: Responders to cholinergic therapy. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995; 9(suppl 2): 37- 42.
- 14- Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, ve ark. Tacrine çalışma grubu. A controlled trial of Tacrine in Alzheimer's disease. JAMA 1992;268:2523-2529.
- 15- Henderson VW, Paganini -Hill A, Emanuel K ve ark. Estrogen replacement therapy in older women. Arc Neurol 1994; 51: 896- 900.
- 16- Huff FJ, Antuono PG, Delagandara JE, ve ark. A treatment and withdrawal trial of besipirdine in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 1996;10:93-102.
- 17- Kittner B, Rössner M, Rother M. Clinical trials in Dementia with Propentofylline. Ann N Y Acad Sci 1997;826:348-374
- 18- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, ve ark. 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. JAMA 1994;271:985-991
- 19- Knopman DS, Morris JC. An update on primary drug therapies for Alzheimer Disease? Arch Neurol 1997; 54: 1406-1409.
- 20- Le Bars PL, Katz MM, Berman N ve ark. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. JAMA 1997 ; 278(16):1327-1332
- 21- Leszek J, Gasiorowski K. Therapeutic efficacy of cyclophosphamide in Alzheimer's disease. Alzheimer's Res 1996; 2: 43- 46.
- 22- Levy R, Egger S, Griffiths M ve ark. Lewy bodies and response to tacrine in Alzheimer's disease. Lancet 1994; 343: 176.
- 23- Nordberg A. Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders. Acta Neurol Scand 1996;168(suppl):87-92.
- 24- Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's Disease. The way forward. Drugs 1997; 53(5):752-768.
- 25- Poirier J, Delisle MC, Quiron R ve ark. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci 1995; 92: 12260- 12264.

- 26- Reiekken P, Soininen H, Helkala EL ve ark. Hippocampal atrophy, acute THA treatment and memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1995; 6: 1297- 1300.
- 27- Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR.. Clinical trials of indomethacine in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-1611.
- 28- Rogers SL, Doody R, Mohs R, ve ark. E2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: Results of the 30 week phase III trial. *Neurology* 1996;46:A217.
- 29- Sano M, Ernesto C, Thomas RG ve ark. A controlled trial of selegiline, alpha- tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's Disease. *New Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222
- 30- Scheltens P, van Gool WA. Emerging treatments in dementia. *Eur Neurol* 1997; 38: 184- 189.
- 31- Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, ve ark. Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:1580-1584.
- 32- Schneider LS, Lyness SA, Pawluczyk S ve ark. Do blood pressure and age predict response to tacrine in Alzheimer's disease? A preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27: 309-314.
- 33- Shintani EY, Uchida KM. Donepezil: An anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2805- 10.
- 34- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M et al. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exper Neurol* 1994; 125:163-171.
- 35- Thal LJ, Schwartz G, Sano M ve ark. A multicenter double-blind study of controlled release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;47:1389-1395.
- 36- Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, ve ark. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:992-998.
- 37- Xu HX, Greengard P, Gandy S. Regulated formation of Golgi secretory vesicles containing Alzheimer b-amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 1995; 270:23243-45