

ilacın kesilmesi ile akatizide düzelme olması ayırma yardımcı olabilir.

ALZHEİMER HASTALIĞINDA DAVRANIŞSAL BOZUKLUKLARIN TEDAVİSİ

Alzheimer hastalığında davranışsal bozuklukların tedavisini güçleştirebilecek üç faktörden söz edilebilir: 1) Entellektüel bozulma nedeni ile ortaya çıkabilen verbal değişiklikler, tedavi edilebilir psikiyatrik bozuklukların genel özelliklerini tanımayı güçleştirebilmektedir. 2) Pek çok psikofarmakolojik ilaç yan etkiler gösterebilir ve bilişsel durumu kötü yönde etkileyebilir. 3) Yaşlıların, psikoaktif ilaçların fiziksel yan etkilerine duyarlılığı ve eşlik eden tıbbi sorunların sıklığı, doz ayarlamasını güçleştirebilir. Yine de AH'nda bilişsel olmayan davranışsal bozuklukların, özellikle de psikoz, ajitasyon ve uyku bozukluklarının düzeltilmesinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca takrin gibi bilişsel farmakoterapide yer alan ilaçlar da özellikle bilişsel düzelmenin sağlanabildiği hastalarda davranışsal bozuklukları da düzeltebilir (Kaufer ve ark, baskıda).

Psikoaktif ilaçlar genellikle uygun olmayan amaçlarla ve aşırı yüksek dozlarda verilmektedir. Psikofarmakolojik

tedaviye başlama kararı, uygun hedef semptomların varlığı, seçilen ilacın etki ve farmakodinamiği ile ilgili bilgi ve tedaviye başlandıktan sonra yan etkiler açısından dikkatli bir izlemeye dayandırılmalıdır. En etkili tedavi olasılıkla, hasta ve aile için destekleyici danışmanlık, değişiklikleri ve stresi en aza indirme girişimleri ve uygun ilacın verilmesini içermelidir.

SONUÇ

Alzheimer hastalığı, nöropsikiyatrik belirtilerle birlikte bilişsel işlev bozukluğunun birarada bulunduğu, nörobiyolojik bir bozukluktur. Pek çok vakada, davranışsal bozukluklar hastalığın en rahatsız edici yönleridir ve tedavinin odağı haline gelir. Uygun tedavi davranışsal değişikliklerde belirgin düzelmeyi sağlayabilir ve hasta ve bakım veren kişiler için yaşam kalitesini yükseltebilir. Sannlar, varsanılar, ajitasyon, duygudurum değişiklikleri, anksiyete, kişilik değişiklikleri, psikomotor bozukluklar ve nörovejetatif değişikliklerin biyolojisinin araştırılması, bu hastalıktaki patofizyolojilerinin netleştirilmesini sağlayabilir ve pek çok psikopatolojik bozuklukta ortaya çıkışları ile ilgili nörobiyolojik mekanizmaları açığa çıkarabilir.

DEMANSIN KOGNİTİF SEMPTOMLARINDA ÇAĞDAŞ TEDAVİ*

Mary Sano**

Kısaltarak Çevirenler:

M. Akif Topçuoğlu***

K. Selekler****

Yaşlılık ile ilişkili demansın tedavisi, günümüzde henüz başlangıç dönemindedir. Demansların en sık görülen nedeni olan Alzheimer Hastalığı (Alzheimer's Dementia=AD) tedavisinde halen yararlı olduğu kabul edilen iki ajan bulunmakla birlikte, demans nedenleri arasında ikinci sıklıkta olan vasküler demansta (VD) henüz etkin olduğu kanıtlanmış bir ilaç yoktur. Ancak, özellikle AD'da çok farklı mekanizmalar üzerinden etkili olan ilaçlar geliştirilmekte olup, tedavide yakın gelecekte bir sıçrama olacağını beklemek yanlış olmaz.

Bu makalede, esas olarak AD tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiş veya yararlı olması beklenen yöntemler açıklanmaktadır. Ayrıca VD tedavisinde kullanım potansiyeli bulunan ilaçlara da kısaca değinilmiştir. Yazının sonunda ise demanstan korunmada önemli olabilecek stratejiler tartışılmaktadır.

AD Tedavisi

Öncü çalışmalarda AD tedavisinde ilaçların palyatif etkileri olabileceği düşüncesinden hareket edilmiştir. Bu Tacrine®, Aricept® ve Physostigmine® gibi kolinesteraz inhibitörlerinin etkisinin gösterilmesinde belirgin olup, kısa süreli uygulamaların etkinliği, kognitif ve global skorlar üzerinde meydana gelen değişikliklere göre belirlenmiştir. Benzer yöntemin daha uzun süreli uygulamalarda da kullanımı, hastalığın progresyonunun değiştirilebileceği fikrinden köken almakla birlikte, bu tam olarak kanıtlanamamış bir durumdur. Ancak bu gün

*: Dementia Update. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12-19, 1997 Boston, MA: 1997, American Academy of Neurology Press, USA, 1997:240:107-115, 53 kaynak

** : Columbia University, New York,

***: Araş. Gör. Dr. ,

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

için, hangi yöntemin palyatif, hangisinin ise progresyonu önleyici nitelikte olduğunun ortaya konulmasında kullanılabilir net bir yöntem bulunmamaktadır. Sıklıkla ilaçların yararı, kognitif durumun değerlendirildiği testlerle gösterilmektedir. Ek olarak klinisyen tarafından global ölçümle anlamlı yanıtın görülmesi de zorunludur. Son zamanlarda fonksiyonel yeterlilik, günlük yaşam aktivitesi, temel öz bakım ve aktivite bağımsızlığı ile ilintili ölçümlerin tedavide birincil hedef olarak kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak bu yöntemlerin de geçerlilik güvenilirlik bazında sorunları olmakla birlikte bu bağlamda ilk çalışmalar yayınlanmıştır.

Kolinergik Hipotez

Bu hipotezde bilişsel işlevlerin ve özellikle hafıza problemlerinin azalmış kolinergik transmisyonun köken aldığı öngörülmektedir. Hipotezin dayandığı belli başlı kanıtlar şu şekildedir; 1- Antikolinergik ilaçlarla hafızada bozulma olması, 2- AD hastalarının beyinlerinde asetilkolin sentezi için gerekli olan kolinasetil transferaz enziminin düşük düzeyde bulunması, 3- AD'da oluşan karakteristik patoloji ve hücre kaybının, en belirgin olarak kortikal kolinergik inervasyonun orijini olan n. bazalis'te meydana gelmesi.

"Tacrine"

AD tedavisinde yararlı bulunan ilk ilaç, reversibl aktif kolinesteraz inhibitörü olan "Tacrine"dir. Aslında bir aminoakridin boyası olmasından dolayı rahatsız edici nitelikte önemli bir yan etki profiline sahiptir. ABD'de üç çok merkezli çift-kör çalışma ile etkili olduğu ortaya konulmuştur. İlk çalışmada, 632 olası AD olgusunun 215 (%34)'i kognitif testlerde bir dereceye kadar yanıt göstermiş ve bunların %17'si plaseboya göre belirgin olarak yararlanmıştı. Yararlılık fonksiyonel yeterlilikte ilerleme olması ile gösterilmişse de klinik global değerlendirmede belirgin değildir. İkinci çalışmada ise Tacrine kullanan 468 hastanın önemli bir kısmının ilaca devam edememesinden ötürü sadece 273'ü değerlendirilebilmiş ancak 80 mg dozunda hafif de olsa, hem kognitif testlerde hem de global ölçütlerde belirgin bir iyileşme olduğu saptanmıştır. 30 hafta süre ile 80-120 mg/gün arasındaki dozlarda Tacrine'in kullanıldığı üçüncü çalışmada ise, bu iki tip değerlendirmeye göre yararlanım gösteren hasta yüzdesinin, dozla ilintili olarak arttığı saptanmıştır.

Daha yeni bir çalışmada ise, çift-kör "cross-over" fazında yararlılığı gösterilememiş olsa da, 40 ve 80 mg Tacrine'in kısa dönem kullanımı ile, %37 hastada iyi yanıt a-

lındığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın diğer önemli sonucu ise yanıt verme oranının, mental durum muayenesi ile saptanan hastalık şiddeti ile orantılı olarak artış göstermesidir.

Nispeten daha yeni olan, otuz hafta Tacrine çalışmasının açık tedavi fazında ilaca devam eden hastaların retrospektif değerlendirmesinde, uzun süre yüksek doz (>80 mg/gün) kullanımının bakımevine gidişi azalttığı saptanmıştır. Çalışmanın kontrolsüz doğası sonuçların yorumunu kısıtlayabilir, bu sonuç farmakoterapinin bakımevine yatış gibi diğer parametreler üzerinde de etkili olabileceğini yansıtmakta olup, bu açıdan dizayn edilmiş kontrollü çalışmaların gerekli olduğunu işaret etmektedir.

Tacrine ile yan etki oranı oldukça fazladır. Bunların en önemlisi hastaların %40'a varan oranında oluşan serum alanin transferaz (ALT) yükselmesidir. ALT'nin normalin 3 katına kadar yükseldiği hemen tüm çalışmalarda gözlenmiş ve sıklığı %21-28 olarak belirtilmiştir. Yükselmenin kadınlarda daha fazla olduğu, tedaviye başlamayı takiben ilk 7 hafta içinde geliştiği ve bazı hastalarda ilacın kesilmesine rağmen yüksek kalmaya devam ettiği belirlenmiştir. %75 hastada ise ALT düzeyi ilacın kesimini takiben, 6 hafta içinde normal değerlerine inmektedir. Bu hasta grubunda Tacrine'in tekrar başlanabileceği bildirilmektedir. Tacrine'in diğer yan etkileri ise gastrointestinal sistemle (GİS) ilgili olarak bulantı ve diare ile baş ağrısıdır. Bu yan etkilerin kullanım boyunca kalıcı olabileceği, çoğu kez orta şiddette olsa bile çalışma grubu gibi oldukça hevesli hasta grubunda bile %16 hastanın GİS yan etkileri nedeniyle ilaca devam etmediği görülmüştür. Diğer yan etkiler olan baş ağrısı ve "dizziness" ise genellikle tolere edilebilir şiddette olup sıklıkla plasebo grubuna yakın oranlarda oluşmuştur.

Tacrine'in yan etkilerinin çokluğu ve buna rağmen etkinliğinin ancak orta derece oluşu yanında diğer dezavantajları; ALT düzeyinin monitörizasyonu için iki haftada bir kan alınmasının gerekmesi, dozun yavaş yavaş artırılarak neredeyse 6 ay gibi bir süre içinde etkin doz olan 160 mg/gün'a çıkılabilmesi ile ilacın günde dört dozda alınması ve dolayısıyla genel olarak hafızası azalmış olan hastalarda bu durumun süpervizyon gerektirmesidir. Bu özellikleri ile Tacrine'in gelişmiş anti-demans ilaçları arasındaki yerini kaybettiği açıkça görülmektedir.

Diğer Kolinergik Ajanlar *

Bu yazı yazıldığında, e20/20 (Aricept®) bir diğer kolinesteraz inhibitörü olarak onay almıştı. 30 haftalık çift kör

*: **Çevirenin Notu:** Bu gruptan diğer bir ilaç ENA-713 (Exelon®) olup etkinliği Tacrine (Cognex®) ve Donezepil (Aricept®) ile eşdeğer bulunmuştur. Gastrointestinal sistem ile ilgili olanlar hariç yan etki profili daha iyidir. Ancak günde en az 2-3 kezde verilme zorunluluğu Aricept®e göre dezavantaj olarak görülmektedir.

plasebo kontrollü bir çalışmada, bu ilacın hem kognitif testlerde hem de klinik global ölçütlerde, plasebodan üstün olduğu kanıtlanmıştır. Yararlılığı diğer kolineraz inhibitörleri ile ölçülebilir düzeyde olup, yan etkileri daha problemsizdir ve hastaların %90'ı çalışmayı tamamlayabilmiştir. Belirgin hepatotoksitesi olmadığından karaciğer enzim monitörizasyonu gerektirmemektedir. Ek olarak ilacın günde tek doz verilmesinin yeterli olması avantajdır. Bu nedenle bu gün için anti-demans ilaçlar arasında ilk seçenek olarak görülmektedir.

İlk denenen ilaçlardan olan fizostigminin yeni geliştirilen kontrollü salınımlı formu, çift kör randomize çok merkezli yeni bir çalışmada kullanılmıştır. İlaç günde iki kezde verilmektedir. Kısa süre kullanımında, hastaların %33'ü fizostigminden yararlanmıştı. Bu hastalarda çift kör efikasite değerlendirimi aşamasında ise %12 hastanın plaseboya göre, hem bilişsel testlerde hem de klinik global ölçütlerde yararlanımı olduğu saptanmıştır. %45 hastada bulantı şeklinde GIS yan etkisi olmakla birlikte, hepatotoksite sorun oluşturmamıştır. İlaça devam edememe oranı kısa süre verilisinde yaklaşık %17 ve efikasite kısmında ek olarak %7 olup, yan etkilerin tedavi boyunca devam ettiği görülmüştür. Bu özellikleri, Tacrine'e göre bazı üstünlükleri olduğu işaret etse de, genel olarak kolineraz kullanımı açısından soru işareti oluşturmaktadır. Kısa süreli kullanımında hastaların çoğu bu ilaçlara yanıt vermediğinden, bu mekanizmanın ancak belli orandaki hastada önemli olabileceği düşünülmelidir. Gerçekten Fizostigmin ve Tacrine'nin benzer oranda yararlı olması, yan etki profilleriyle ilgisiz olarak etkinliklerinin mekanizmasal olarak limitlendirildiğini göstermektedir. Bu durumda başka mekanizmalar üzerinden etkili olabilecek ilaçların geliştirilmesi zorunludur.

AD'da kolinerjik sistemin etkinliğinin artırılmasının bir diğer yolu da direkt kolinerjik reseptörlerin stimülasyonudur. M1 reseptörleri, öğrenme ve hafıza da rol oynayan kortikal ve hipokampal yapılarda bulunur. Bu post snaptik reseptörlerin, önbeyin kaynaklı kolinerjik presnaptik terminallerden gelen inputun azalmasına rağmen, AD hastalarının beyinlerinde büyük oranda sağlam kaldığı gösterilmiştir. Orta ve hafif şiddetli AD olgularında selektif M1 agonisti olan Xanomoline bu amaçla denenmiştir. İlacın yan etki profili, özellikle GIS ile ilgili olanlar, diğer kolinerjik stimülasyon metodlarına göre daha ağır olup hastaların en az yarısının ilaca devam edememesine yol açmaktadır. Ancak ilacı iyi tolere edip çalışmayı tamamlayabilen hastalarda hem bilişsel testlerde hem de klinik skorlarda yararlanım oluşmaktadır. İlacın ek olarak hem yeni davranışsal problemlerin çıkmasını

azalttığı, hem de oluşmuş olanları azalttığı da saptanmıştır. Ancak ilacın, diğer bir önemli yan etkisi, verilen dozla orantı olarak artan oranda görülen ve yüksek dozda %13 varan senkop ataklarıdır. Bu yan etki profili Xanomoline'in kullanımı kısıtlayıcı boyutta olmakla birlikte, bu mekanizma üzerinden etkili olan ilaçların araştırmaya değer olduğu da bir gerçektir.

Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler nöronal gelişim için gerekli olmakla birlikte, AD'daki spesifik rolleri açık değildir. Esas olarak AD ile ilişkilendirilmelerinin temelinde "Nerve Growth Factor" (NGF) reseptörlerinin, beyinde asendan kolinerjik projeksiyonlarda eksprese edildiğinin gösterilmesi yatmaktadır. Böylece NGF ile kolinerjik sistemin stimüle edilebileceği düşüncesi doğmuştur. NGF ilk olarak intratekal olarak kullanılmış, son zamanlarda ise nazal sprey formu geliştirilmiştir. İntratekal kullanımın meningeal kalınlaşma ve intranazal kullanımın ise şiddetli ekstremitte ağrısı yapma şeklinde önemli yan etkileri bulunmaktadır. NGF oral preparatları ise halen geliştirilme döneminindedir. Propentofilin ve idebenone gibi antioksidan maddelerin NGF'yi "in vitro"da stimüle edebilmelerinden dolayı, AD'da yararlı olabilecekleri düşüncesi de gündeme gelmiştir. Yeni keşfedilen AIT-082 maddesi ise NGF stimüle edici bir ajan olarak önümüzdeki yıl faz-1 çalışmada ABD'de denenecektir. Klinik çalışmalar tamamlanana kadar bu mekanizmanın AD patogenezindeki etkinliği ve ilgili ilaçların yararlılığı belli olmayacaktır.

Oksidatif stres ve nöroproteksiyon teorisi

Yaşlılıkla birlikte serbest radikaller ve diğer oksidatif mekanizmalarda artış olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. İleri yaşın AD gelişiminde primer risk faktörü oluşu da bu mekanizmaların patogeneizde önemli olabileceğini telkin etmektedir. Nöron kaybı ile, monoaminlerin oksidatif deaminasyonu için gereken kaynak ve hidrojen peroksit formasyonu artar. Serbest radikal birikimi ile lipid peroksidasyonu, sonuçta da nöron membran hasarı gelişir. Bir çok çalışmada bu yönde veriler elde edilmiştir. Smith ve arkadaşları, yaşlı AD hastalarında protein oksidasyonunun arttığını göstermişlerdir. Lipid peroksidasyonunun arttığına dair kanıtlar da vardır. In vitro çalışmalarda, amiloid-β proteininin hücre kültüründe serbest radikal oluşumuna yol açtığı da gösterilmiştir. Ayrıca bu proteinin toksisitesi antioksidanlar ile sınırlandırılabilir. Tüm bu veriler temelinde antioksidan etkisi olan ilaçlar AD tedavisinde denenmişlerdir. Bu ajanların AD tedavisinde ancak uzun süreli kullanımlarının etkili olması beklenmektedir.

Antioksidan ajanların AD progresyonunda yavaşlatıcı etkileri olup olmadığına ilişkin en yeni çalışmada, Selegilin ve α -tokoferol kombinasyonu kullanılmıştır. Orta derecede şiddetli AD hastaları üzerinde 2 yıl süre ile, çift kör plasebo kontrollü olarak düzenlenen bu çalışmada birincil ölçüt olarak; ölüm, bakımevi veya hastaneye yatış, ağır demans veya günlük temel aktiviteleri yapamayacak düzeyde fonksiyonel kayıp (CDR* 3) göz önüne alınmıştır. Her iki ilacın da bu ölçütlere göre yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak kognitif ölçütlerde her hangi bir yarar saptanmamıştır. Daha önceki küçük ölçekli kontrollü çalışmalarda da koenzim Q ve vitamin E ile yararlı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. İlk çalışmalarda hafif de olsa yararlı olduğu ortaya konan yeni bir antioksidan madde Idebenone ile ABD'de geniş bir kontrollü çalışma halen sürdürülmektedir.

Selegilin MAO inhibisyonu yaparak beyinde katekolamin düzeyini artırmak suretiyle etkili olduğu düşünülmüşse, adrenerjik stimülasyonun AD'da kognitif yıkımı azaltıcı potansiyel taşıdığı ön görülebilir. Selegilin AD hastalarında kısa süreli kullanımı sonunda kognitif fonksiyonlarda ve klinik ölçütlerde az ama anlamlı bir düzelmeye yol açmadığı saptanmıştır. Küçük ölçekli ancak daha uzun süreli çalışmalarda ise yine yararlı bulunmuş ancak bu anlamlı düzeye erişmemiştir. Diğer bir MAO inhibitörü olan Lazabamide ile de benzer şekilde sınırda bir etkinin saptanması, bu mekanizmanın patogeneizde çok az bir rol oynadığını göstermektedir.

İnflamatuar mekanizmalar

AD patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların değişik basamaklarının rolü vardır. AD'da nörodejenerasyonda inflamatuvar mekanizmaların önemi rol oynadığı sanılmaktadır. Aspirin kullanan kohortlarda ve steroid kullanılan romatoid artritli hastaların izlemlerinde AD görülme sıklığının azaldığı bazı epidemiyolojik çalışmalarda dikkat çekmiştir. Bu bulgu her ne kadar AD'da bu ilaçların kognitif yıkımı önleyebilecek potansiyel taşıdığını ifade etmese de bu olasılığı incelemek amacıyla çalışmalar düzenlenmiştir. MSS'ne geçebilen bir NSAİD olan indometazinin 6 ay kullanımının istatistiksel düzeyde anlamlılığa ulaşmayan derecede de olsa kognitif yıkımı azaltıcı yönde etki yaptığı saptanmıştır. Ancak yan etki oranı tedavinin rasyonelini aşacak niteliktedir.

Nörodejenerasyonla ilişkili inflamatuvar mekanizmalar kompleman aktivasyonu, akut faz reaksiyonu niteliğinde sitokin up-regülasyonu ve mikroglial aktivasyonu içermektedir. Gluko-kortikoidler, bu mekanizmaların bir kıs-

mı üzerinde etkilidir. Halen AD'da prednizolonun plasebo çift kör kontrollü olarak düzenlenmiş bir çalışmada etkinliği araştırılmaktadır. Sonuçların çıkmasına bir yıldan daha uzun zaman olmakla birlikte, ilk değerlendirmede ilacın iyi tolere edildiği görülmüştür.

Östrojen

AD'da östrojenin rolü çeşitli gözlem ve çalışmalarla gündeme gelmiş olup primer mekanizma muhtemelen, özellikle hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde olmak üzere kolinerjik nöronlar üzerinde nörotrofik etki ile kolinerjik stimülasyona sebep olmasıdır. Pek çok küçük ölçekli çalışmada demanslı kadınlarda östrojen replasmanının kognitif fonksiyonlarda iyileşme yaptığı saptanmıştır. Yaşlı bakımevinde kalan organik beyin sendromlu postmenopozal kadınlarda 3 yılı aşkın süre boyunca östrojen kullanımını çift-kör dizaynda araştıran bir çalışmada da yararlı bulunmuştur. AD'lı kadınlarda östrojenin etkinliğini araştıran iki küçük ölçekli çalışmada, tedavi ile yanıt alınan AD hastalarında bu yanıtın hem emosyonel hem de kognitif boyutta olduğu saptanmıştır. Dikkat, oryantasyon, hafıza, hesaplama, duygu durum ve sosyal faaliyetler de iyileşme saptanmıştır. Yanıt verenlerde depresyon sıklığı biraz artmakla birlikte bunlarda kognitif yönden iyileşme daima belirgin düzeyde olmuştur. Fillit ve arkadaşları, östradiol kan düzeyi ile kognitif performans arasında doğrudan ilişki olduğundan bahsetmiş ve östrojen tedavisinin kesimi ve östradiol kan düzeyinin düşmesi ile kognitif fonksiyonlarda oluşan iyileşmenin uyumlu olarak geri döndüğünü saptamıştır. Östrojen Replasman Tedavisi (ERT) çalışmasında, Okhura ve arkadaşları, AD'lı hastalarda östrojen ile depresyon ölçeği, global ölçümler ve mental durum değerlendirme testlerinde iyileşme olduğunu saptamışlardır.

Çok yönlü veya bilinmeyen mekanizmalar üzerinden etkili olan ilaçlar

Son yirmi yılda, olası AD tedavisinde çok çeşitli ilaçlar denenmiştir. Bunların bir kısmı temel bilim desteği olmaksızın, direkt klinik çalışmalarda uygulanmış ilaçlardır.

Sabeluzole bir benzotiazol ürünü olup "in vitro"da tau proteininin anormal fosforilasyonunu engellemektedir. Fosforile tau proteini nörofibriler yumakların önemli yapı taşı olup, amiloid klerensini azaltıcı yönde etki yapmaktadır. Epilepsili az sayıda hastada kullanımı sırasında hafızada iyileşme yaptığı farkedilmiştir. Bu noktalarla hareketle AD'da kognitif fonksiyonu olumlu yönde et-

*: **Çevirenin Notu:** CDR 3: Clinical Dementia Rating of 3

kileyebileceği düşünülmüştür. Ancak veriler klinik kullanımına girmekten uzak niteliktedir.

Asetil-L-Karnitin (Alcar®) mitokondrilerde uzun zincirli yağ asitlerinin toksik birikimini engelleyerek ve belki asetilkoline çevrimini çoğaltarak ya da membran stabilize edici etkileri nedeniyle AD tedavisinde yararlı olur umuduyla denenmiştir. Bu ilacın kullanıldığı küçük pilot çalışmalarda bilişsel ölçütlerde kısmi düzelme saptanırken daha büyük ölçekli çalışmalarda fonksiyonel ölçütlerde de iyileşme yaptığı belirlenmiştir. Ancak en son ve en geniş çaplı çalışmada, Alcar®'ın yararlı bir etkisi görülmemiştir. Bu çalışmanın sub grup analizinde ise iki farklı sonuç elde edilmiştir; İlaç 65 yaş ve daha genç yaşta grupta yararlı iken ne yazık ki 65'den ileri yaşta hastalarda plaseboya göre daha hızlı ve fazla kognitif yıkıma yol açmıştır.

Propentofilin nöroprotektif etkili bir ksantin derivatıdır. Presnaptik kolinerjik salınımı artırdığı gösterilmiştir. Bu ilaç ilk olarak vasküler demansta kullanılmıştır ve miiks tip demanslı hastalarda etkinliği zayıftır. Ancak yine de AD'da etkinliğini belirlemeye yönelik bir çalışma planlanmış durumdadır.

Vasküler Demans Tedavisi

AD'da çalışmaların dizayn ve metodolojisi, hastalığın tanı kriterleri ve gidişat ölçütleri standardize edilmiştir. Oysa vaküler demansta (VD) tanı ölçütleri başta olmak üzere, pek çok özellik konusunda fikir birliği henüz oluşmamıştır. En önemlisi hastalığın gidişatını tahmin etmenin güçlüğü ve plasebo etkisinin ön görülememesidir. Ancak yine de bir çok ilaç VD tedavisinde denenmiştir. Antioksidanlardan vitamin-E, anti-inflamatuarlardan kolşisin ve klorokin'in iskeminin yol açtığı nöronal değişimlerde etkili olabileceği bilinmektedir. ERT çalışmasında östrojenin vasküler demanslı kadınlarda beyin kan akımını artırdığı ve bilişsel fonksiyonlarda iyileşme yaptığı belirlenmiştir. Propentofilin kombine demans olgularında denenmiş, global skorlarda plaseboya göre daha iyi olmasına rağmen, bilişsel ölçütlerde etkisi plasebodan farklı değildir. Hydergine bir ergoloid mezilat kombinasyonu olup, demans konusunda oluşan bilimsel

ilerlemelerden epeyce önce, genellikle yaşlılıkla ilişkili mental yıkım durumunda yaygın olarak kullanılmış bir ilaçtır. Eski çalışmaların meta-analizinde VD'lı hastalarda çok hafif bir yararlı etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

Demans Profilaksisi

Bu konuda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Ancak epidemyolojik çalışmalarda demans insidansı azlığı ile ilişkili olabilecek vit-C, nonsteroid antiinflatuar ilaç ve östrojen kullanımı gibi faktörler belirlenmiştir. Bunların profilaktik önemleri ancak kontrollü prospektif çalışmalarda desteklenirse kabul edilebilir. ABD'de postmenopozal kadınlarda östrojen kullanımının demans açısından profilaktik değer taşıyıp taşımadığı henüz yeni başlatılan bir çalışmayla araştırılmaktadır.

Yaşla İlişkili Hafıza Azlığı

Yaşın ilerlemesiyle hafıza testlerinde performans azalması olur. Bunun demans prodromu mu, yoksa hafıza işlevlerinde oluşan gelişimsel bir durum mu olduğu henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda amfakin grubundan bir ilaç olan 1-(quinoxalin-6-ylcarbonyl) piperidin'in bunamamış yaşlıların hafıza güçlüğü probleminde yararlı olduğu saptanmıştır. Daha büyük ölçekli bir çalışma ise planlanma aşamasındadır.

Sonuç

Temel bilimler ve klinik düzeyde giderek artan bilgi ve gelişmeler, Alzheimer Hastalığı ve diğer tip demansların tedavi edilebileceği umidini vermektedir. 1993'de bir çok eksikliğine rağmen bu amaçla yönelik ilk ilaç piyasaya çıkmıştır. 1996'da etkisi hala yeterince iyi olmasa da ilkinin göre pek çok avantajı olan ikinci bir ilaç daha kullanıma girmiştir. Şimdi bu iki ilacın bazı hastalarımızda yararlı olduğunu görüyoruz. Alzheimer ve diğer tip demansların altında yatan temel patolojileri ve bu hastalıkların gidişatı konusundaki bilgilerimizin giderek artmakta olması daha etkili ilaçların yakın gelecekte gündeme geleceği konusunda ümit vermektedir.

Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı dahil Türkiye'de 9 merkezde, orta ve hafif şiddetteki Alzheimer hastalarında "Excelon® tedavisi" çalışması yapılmaktadır.

Kasım 1997 tarihinde ise yukarıda anılan Anabilim Dalı dahil Türkiye'de 4 merkezde "Aricept® tedavisi" çalışması başlayacaktır.