

# Alzheimer Hastalığı Tedavi Algoritması Önerisi\*

Doç. Dr. Türker Şahiner

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
Türk Nöroloji Derneği Kognitif ve Davranışsal Nöroloji Çalışma Grubu Üyesi*

## Asetilkolin-Esteraz İnhibitörleri

- Kognitif bulgular için kanıtlanmış tedavi seçeneği asetilkolinesteraz inhibitörleridir (AChEI).
- AChEI inhibitörleri hafif ve orta düzeydeki olgularda tercih edilmelidir.
- Tedavide onay almış 3 AChEI Donepezil, Rivastigmin ve Galantamindir.
- Optimal doz: Donepezil 10mg/gün 1x1, Rivastigmin 12mg/gün 2x6mg, Galantamin 16 mg/gün 2x8mg
- Amiloid Beta oluşumunu azalttıklarına dair görüşler vardır.
- AChEI'lerinin progresyonu yavaşlatıcı etkisi tartışmalıdır.
- Bakım evine geçiş dönemini geciktirirler.

## NMDA Reseptör Antagonistleri

- Memantin hafif ve orta şiddetteki olgularda da kullanılabilir.
- Ağır olgularda NMDA reseptör antagonisti memantin tek seçenektir. Doz: 20mg/gün 2x10mg
- Klinik düzleme parametreleri AChEI'lerine yakındır.

## Diğer Seçenekler

- E vitamini daha zayıf ve tartışmalı bir seçenek olarak yerini korumaktadır. Selegilin etkin değildir.
- Deneysel çalışmalar östrojen replasman tedavisinin Alzheimer riskini azalttığını gösterse bile klinik datalar desteklememiştir.
- İlk çalışmalarda anti-enflamatuar ilaçlar riski azaltıyor gibi görünmüş ancak Cox-2 inhibitörlerinin klinik yanıtı negatif olmuştur.
- Nerve growth factor (NGF) kolinerjik nöronların gelişimine olumlu katkıda bulunmuş ancak yan etki profilleri nedeni ile bugün için kullanımları mümkün değildir.

- Oral yolla alınan NGF stimülatörleri test edilmektedir.
- NGF gen terapisi de ümit vericidir.

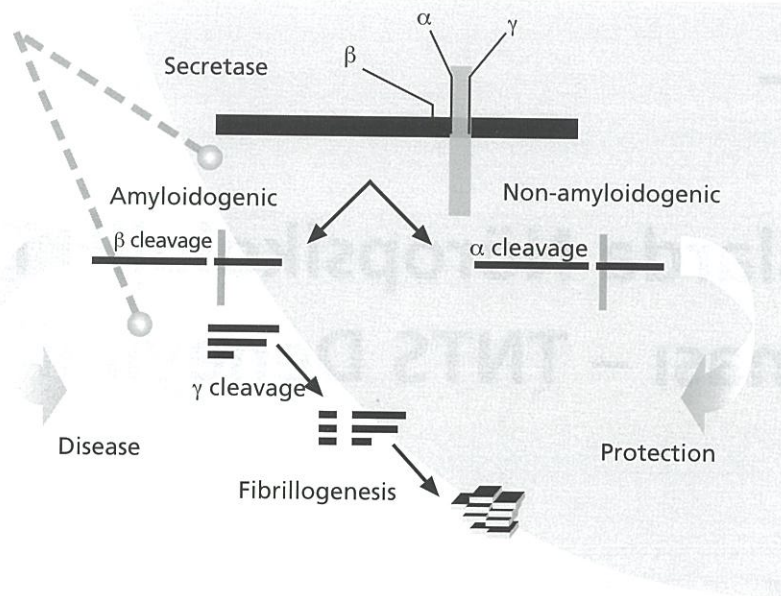
## Yakın Gelecek Tedavi Alternatifleri

- Amiloid prekürsör proteinin (APP) beta ve gama sekretazlarca parçalanmasını takiben senil plaklarda biriken Amiloid'in agregasyonunu azaltmayı veya beta amiloidin ortadan kaldırılmasını amaçlayan tedaviler ümit vericidir.
- Deney hayvanlarında A beta 42 ye karşı immunizasyon çalışmaları olumludur. Ancak yan etkiler nedeni ile Faz II çalışmaları durdurulmuştur. Yeni "aktif" ve "pasif" immunizasyon çalışmaları başlatılmıştır.

## Ajitasyon, Psikoz ve Depresyon

- SSRI'lar iyi tolere edilmektedir. Antikolinerjik etkileri minimaldir.
- Paroksetin ve sitalopramla iyi design edilmiş ve sonuçları plasebodan anlamlı farklı çalışmalar vardır.
- Trazodon, Moklebemid, Venlafaksin depresyon için diğer seçeneklerdir.
- Thioridazine ve Haloperidol yanıtı olumlu olsa bile ekstrapiramidal yan etkiler sorundur.
- Risperidon, olanzapin, klozapin alternatif antipsikotikler olarak kullanılabilir.
- AChEI'lerinin davranış üzerine olumlu etkileri unutulmamalıdır.
- Art terapi, pet terapi, Touch (masaj) terapi ve Müzik geçerliliğini korumaktadır.

\*Bu öneri 15 Ekim 2005 tarihli Çalışma Grubu Toplantısında bildiri olarak sunulmuştur.



#### KAYNAKLAR

- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137-47.
- Bryson HM, Benfield P. Donepezil. *Drugs Aging*. 1997;10(3):234-9.
- Snape MF, Misra A, Murray TK et al. A comparative study in rats of the in vitro and in vivo pharmacology of the acetylcholinesterase inhibitors tacrine, donepezil and NXX-066. *Neuropharmacology*. 1999;38(1):181-93.
- Jann MW. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy*. 2000;20(1):1-12.
- Raskind MA, Peskind R, Wessel T et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000;27;54(12):2261-8.
- Burns A, Rossor M, Hecker J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999 May-Jun;10(3):237-44.
- Rogers SL Perspectives in the management of Alzheimer's disease: clinical profile of donepezil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9 Suppl 3:29-42.
- Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;318(7184):633-8.
- Parsons CG, Danysh W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999 Jun;38(6):735-67.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135-46.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
- Annaert WG, Levesque L, Craessaerts K et al. Presenilin 1 controls gamma-secretase processing of amyloid precursor protein in pre-golgi compartments of hippocampal neurons. *J Cell Biol*. 1999 Oct 18;147(2):277-94.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999 Jul 8;400(6740):173-7.
- Lovestone S, Davis DR, Webster MT. Lithium reduces tau phosphorylation: effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry*. 1999; 15;45(8):995-1003.
- McGeer P, Schulzer M, McGeer E. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 47: 425-432.
- Rogers J, Kirby L, Hempelman S, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-1611.
- Mulnard R, Cotman C, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1007-1015.
- Henderson V, Paganini-Hill A, Miller V, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
- Kanowski S, Herrmann W, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
- Katz I, Jeste D, Mintzer J, et al and the Risperidone Study Group. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115.
- De Deyn P, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-955.
- Street J, Clark W, Gannon K, et al. Olanzapine treatment of psychiatric and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000.
- Devanand D, Marder K, Michaels K, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1512-1520.
- Frenchmen I, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 431-435.
- Nyth A, Gottfries C, Lyby K, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-145.
- Taragano F, Lyketsos C, Mangone C, et al. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997; 38: 246-252.
- Katona C, Hunter B, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988; 13: 100-108.