

Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Alzheimer's Disease and Current Approaches in its Treatment: Review

Özge SOYLU,^a
Nilgün KARALI^a

^aFarmasötik Kimya AD,
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nilgün KARALI
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
karalin@istanbul.edu.tr

ÖZET Son yıllarda yaşam kalitesinin yükselmesiyle ortalama yaşam süresi, dolayısıyla yaşlılar arasında nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Demansın yaygınlaşmasında bir diğer etken; yaşlanan nüfusun gelişen diğer metabolik hastalıklara bağlı olarak kullanılmak zorunda kaldığı ilaçlardır. Çoklu ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan depresyon, yaşlılarda demans için bir risk teşkil etmektedir. Demansın en sık görülen tipi olarak Alzheimer hastalığı, multifaktöriyel bir yapıya sahip olmakla beraber genetik altyapısı ve nöropatolojisi iç içe geçmektedir. Günümüzde uygulanan tedavi yaklaşımı semptomatiktir, beyinde biriken hiperfosforile tau ve beta-amiloidin önlenmesine yöneliktir. Son yıllarda gelişen moleküler biyoloji ve genetik biliminin katkılarıyla hastalığın nedenleri, risk faktörleri ve patolojik değişikliklerin mekanizmaları hakkında pek çok veri elde edilmiştir. Bu mekanizmaların aydınlatılması yeni ilaç geliştirme çalışmalarına kapı açmakta, tedavi çeşitliliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımlarının, bu süreçte kullanılan ilaç etken maddelerinin, özellikle bilişsel semptomların tedavisinde kullanılan kolineraz inhibitörlerinin, yeni ve güncel ilaç geliştirme çalışmalarının, bilinen tedavi yöntemlerine ek olarak yeni yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı; risk faktörleri; tedavi; araştırılan yeni ilaçlar

ABSTRACT In recent years, average life expectancy with improved quality of life, therefore the incidence of neurodegenerative diseases has increased among elder people. Another factor in the prevalence of dementia is drugs that aging population have been forced into using depending on the growing other metabolic diseases. Depression resulting in due to the use of multiple medications constitutes a risk for dementia in elder people. As the most common type of dementia, genetic background and neuropathology Alzheimer's disease are intertwined as well as it has a multifactorial structure. Treatment approach practised nowadays is symptomatic, it is directed to be prevented to beta-amyloid and hyper-phosphorylated tau that accumulates in the brain. In the last years, a lot of data about causes, risk factors and mechanisms of pathological changes of the disease have been getting with the contribution of developed molecular biology and genetics. Being lighted that mechanisms have new drug studies developed and it presents the diversity of treatment. The aim of this study is analysing treatment approach used in Alzheimer's disease, drug active substances used in that process especially cholinesterase inhibitors which are used in the treatment of cognitive symptoms, new and current researches in drug development and analysing the advantages and disadvantages of new methods in addition to common treatment methods.

Keywords: Alzheimer's disease; risk factors; therapy; investigational new drugs

Alzheimer hastalığı, bazı beyin hücrelerinin ölümüyle karakterize ve kesin nedeni bilinmeyen genetik altyapılı nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayabilecek derecede kronik, ilerleyici ve geriye dönüşsüz kötüleşme nedeni ile düşünme, davran-

nış ve diğer entelektüel faaliyetlerde belirgin bozulma söz konusudur, nöropsikiyatrik semptomlar ve davranışsal değişiklikler bu bozulmaya eşlik etmektedir.^{1,2}

Alzheimer hastalığı bazı yönlerden yaşlandıkça beyinde saptanan değişiklikleri taklit etmesine rağmen normal yaşlanma sürecinin bir bileşeni değildir. Beyinde senil plaklar ve sinir lifleri yumakları denen anormal protein oluşumlarının birikimine bağlı olarak sinir hücresi hasarı ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Sinir hücrelerinin yıkımı da beyin sinyallerinin iletimine yardımcı olan en önemlisi asetilkolin olmak üzere nörotransmitter düzeylerinde azalmaya yol açmaktadır. Alzheimer hastalığı zamanla beynin farklı bölgeleri arasında etkileşimin azalmasıyla ilerlemektedir. Sonucunda bireyde bazı beyin fonksiyonlarında deformasyonlar ortaya çıkmaya başlamaktadır.^{2,3} Bunlar; hastaların fizyolojik ve nörolojik semptomlarında hızlı bir artma, erken oluşan hafıza kaybında hızlı bir ilerleme, konuşma bozukluğu, yön bulma eksikliği, insanları tanıma sorunu ile karakterize olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Alzheimer hastalığının adı, 1906 yılında alışılmadık bir akıl hastalığından öldüğü düşünülen August Deter isimli kadın hastanın, beyin dokusundaki değişiklikleri betimleyen Dr. Alois Alzheimer'dan gelmektedir. Bu değişiklikler bugün Alzheimer hastalığının karakteristik anormal beyin değişiklikleri olarak bilinmektedir.^{5,6}

Alzheimer hastalığı, demansın en sık görülen tipidir; tüm demans hastalarının %50-70'ini oluşturmaktadır. Toplumun bütün gruplarını etkilemekte ve sosyal sınıf, cinsiyet, etnik grup, sosyoekonomik düzey ya da coğrafi bölge ile bir ilgisi bulunmamaktadır. Birden çok bilişsel işlevin kaybı ile seyreden, neokortikal atrofi, nöron ve sinaps kaybı, granülovakuolar dejenerasyon, Meynert bazal nükleusunda kolinerjik hücre kaybı ve hücre dışı senil plaklar ile hücre içi mekik şeklinde nörofibriler yapıların oluşmasına bağlı olarak gelişen, ilerleyici nitelikte beyin hasarı oluşturan çok faktörlü bir hastalıktır.^{5,7} Hastalığın kökeninde birçok gende mutasyon defisitleri ve bunlara bağlı olarak da amiloid öncü proteini geninde, presenilin 1 ve 2'de, apolipoprotein E (ApoE), düşük dansiteli

lipoprotein reseptöre bağlı proteinde mutasyonel gen değişiklikleri bulunmaktadır.⁷

Alzheimer hastalığı ile ilişkili olarak öne sürülen risk faktörleri üzerinde hâlâ tartışmalar devam etmekle birlikte; yaş, ailede Alzheimer hastalığı öyküsü ve ApoE-ε 4 allel durumu majör risk faktörleri olarak; Down sendromu, depresyon, kafa travması öyküsü, miyokard infarktüs öyküsü, hipotiroidi, östrojen azlığı, B₁₂ vitamini eksikliği, toksinlere maruziyet, düşük eğitim seviyesi ve dişi cinsiyet minör risk faktörleri olarak belirlenmiştir.^{5,7,8} Alzheimer hastalığının oluşma riskini azalttığı düşünülen koruyucu faktörlerden ise ApoE-ε 2 alleleline sahip olma, yüksek eğitim düzeyi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, antioksidan kullanımı ile fiziksel ve zihinsel yönden aktiflik sayılabilmektedir. Alzheimer hastalığı ile ilişkili faktörler Tablo 1'de görülmektedir.^{9,10}

Erken dönemde, hafif ve genellikle ihmal edilen belirtiler mevcuttur. Bunlar; unutkanlık, yorgunluk, kelimeleri hatırlayamama, yeni şeyleri öğrenememe, sosyal davranış ve karar verme bozukluğudur. Orta dönemde, günlük yaşam aktivitelerinin sürmesini engelleyen belirgin düzeyde belirti ve problemler ortaya çıkmaktadır. Bunlar; kaybolmalar, motor yetilerde bozulma, huzursuzluk, agresyon, sosyal ilişkilerde bozulma ve paranoiyadır. İleri dönemde hasta, bakım verenlere tam bağımlı hâle gelir, fiziksel bozukluklar da eklenir. Mesane ve barsak kontrolünde bozulma, konuşma ya da basit emirlere uymada bozukluk, hayal görme, emosyonel bozukluk, farkındalık hâlinin kaybı ve sürekli dolanıp durmalar mevcuttur.^{11,12}

Alzheimer hastalığının erken tanısının sağlanması, etkin tedavinin yürütülmesi ve hatta önlenmesi için hastalığın patolojisinin aydınlatılması esastır. Alzheimer hastalığının patofizyolojisini açıklamaya çalışan birçok hipotez olmakla birlikte, hiçbiri hastalığın patogenezi tam olarak açıklayamamaktadır.^{5,13,14} Alzheimer hastalığının oluşumunda ve ilerlemesinde ileri sürülen hipotezlerin başlıcaları şunlardır:

1. Beta-amiloid protein hipotezi (amiloid kaskad hipotezi): Hastalığın ana sebebi beta-amiloid plak birikimidir. Amiloid biriktiği için hücreler arasındaki bağlantılar kopmaya ve hücreler ölmeye başlamaktadır (Şekil 1).

TABLO 1: Alzheimer hastalığının gelişiminde rol oynayan faktörler.

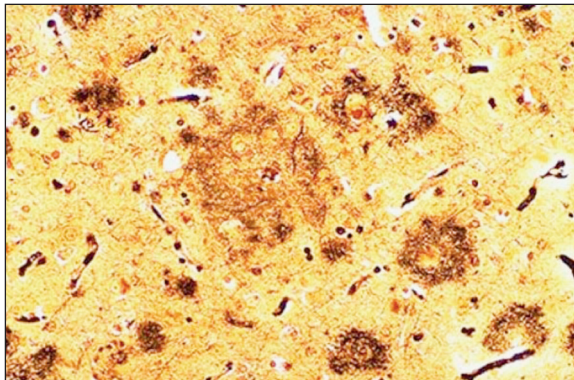
Risk faktörleri	Koruyucu faktörler
İleri yaş	ApoE-ε 2 alleli
Ailede demans öyküsü	Yüksek eğitim düzeyi
Genetik etkenler (ApoE-ε 4 alleli ve alfa 2-makroglobulin)	Antiinflatuar kullanımı
Dişi cinsiyet	Antioksidan kullanımı
Düşük eğitim seviyesi ve sosyoekonomik düzey	Östrojen kullanımı
Bilinç kaybılı kafa travması	Statin kullanımı
Majör depresyon öyküsü	Fiziksel ve zihinsel aktivite
İnflamasyon	Akdeniz diyeti
Down sendromu	Hafif/orta miktarda alkol kullanımı
Vasküler risk faktörleri: hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, obezite, sigara, hiperhomosisteinemi, koroner kalp hastalıkları, alkol vs.	
Küçük kafa çevresi	
Hipotiroidizm	
Bazı toksik durumlara maruziyet	

ApoE: Apolipoprotein E.

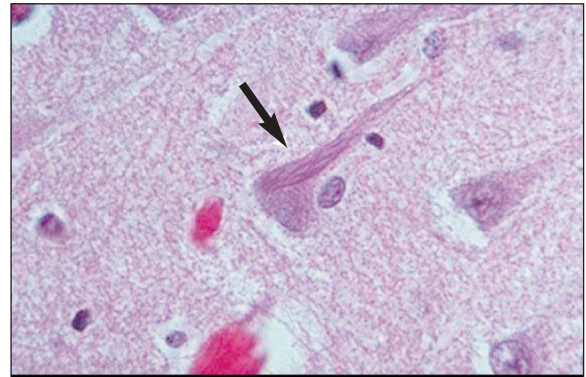
2. Tau protein hipotezi: Hücre içinde biriken nörofibriler yumaklar hastalığın nedenidir. Bu hipoteze göre, hücrelerin içinde tau proteini birikip bunun sonucunda hücre ölünce, hücre çeperindeki amiloid açığa çıkıp hücreler arasında birikmeye başlamaktadır (Şekil 2).

3. Kolinerjik sistem hipotezi: Bazal ön beyin çekirdeğinde kolinerjik nöronların dejenerasyonunun hipokampus ve neokorteksteki presinaptik kolinerjik terminallerde bozukluğa sebebiyet vermesi ve buna bağlı olarak azalmış asetilkolin seviyesi üzerine kurulmuştur.

4. Oksidatif stres/inflamasyon hipotezi.



ŞEKİL 1: Amiloid plaklar (difüz veya yoğun amiloid birikimleri koyu kahverengi olarak boyanmıştır).



ŞEKİL 2: Nörofibriler yumaklar (hücre içerisinde yoğun fibriler yapılar ok ile belirtilmiştir).

Hastalığın patogenezi en iyi açıklayabilen amiloid kaskad hipotezine göre, amiloid prekürsör proteinin proteolitik yıkımı sonucu oluşan beta-amiloid 40 ve 42 (Aβ40 ve 42) peptitlerin beyinde depolanması nöronal fonksiyon bozukluğuna, nörodejenerasyona ve Alzheimer hastalığına neden olmaktadır. Özellikle Aβ42, demansın erken dönemlerinde artmakta ve bilişsel yıkımla kuvvetli korelasyon göstermektedir. Anormal olarak sekrete olan Aβ parçacıklarının ekstraselüler plaklar içinde birikimi nörotoksik etkiyi meydana getirmektedir. Bu nörotoksik etkilere maruz kalan nöronlarda dejeneratif değişiklikler oluşmakta, nöron somasında ve nöritlerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler nöron kaybına, başta asetilkolin olmak

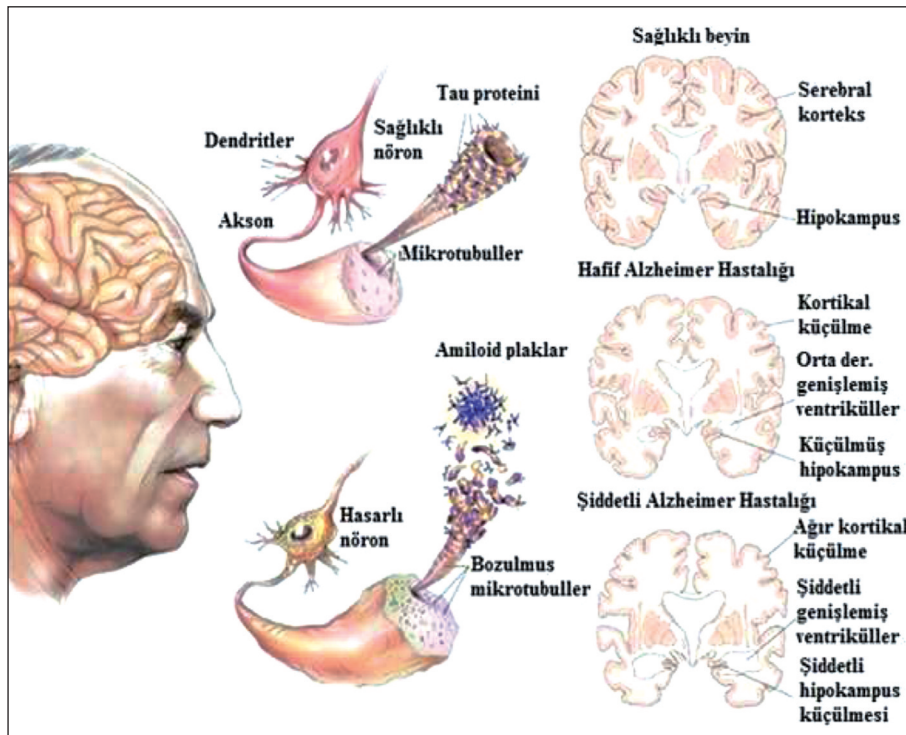
üzere birçok nörotransmitter eksikliğine ve biyokimyasal değişikliklere neden olmaktadır.⁵ Yapılan çalışmalarda, beta-amiloid plaklar tarafından oluşturulan serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve DNA oksidasyonuna yol açarak Alzheimer hastalığının patolojisine katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Alzheimer hastalığının histopatolojik bulgularını oluşturan nörofibriler yumaklar, nöron ve sinaps kaybı, granülovakuolar dejenerasyon oluşumu ikincil olarak gelişmektedir (Şekil 3).¹⁵

ALZHEİMER HASTALIĞINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Alzheimer hastalığının etiyolojisi ve patofizyolojisi ile ilgili bilgiler giderek artmasına rağmen, hastalığın tanısını tek başına koyabilecek bir test bulunmamaktadır. Demansın varlığı kanıtlandıktan sonra, demansa neden olabilecek diğer tüm durumların olmadığına gösterilmesi gerekmektedir. Bu nedenle; Alzheimer hastalığı tanısı için nörolojik muayene, kan testleri, zihinsel testler, beyin gö-

rüntülemesi yapılmalıdır. Bazı durumlarda ise elektroensefalografi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, lomber ponksiyon ve psikiyatri konsültasyonu gerekebilmektedir. Alzheimer hastalığının kesin tedavisi henüz olmamakla birlikte süreci yavaşlatmak ve bazı belirtilerin şiddetini azaltmak mümkündür. Bu nedenle erken ve doğru tanı hayati önem taşımaktadır.¹⁶

İstenen ve beklenen tedavi; hastalığa neden olan patolojinin tedavisi ile hastalığın progresyonunun durdurulması ve hastanın eski normal yaşantısına döndürülmesidir. Henüz bu kadar etkili tedavi uygulanamasa da daha etkin ilaçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaçlar ile hastanın semptomlarını iyileştirmek, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak, hastanın günlük yaşamsal aktivitelerinin devam lılığını sağlamak istenmektedir. Patogeneze bağlı olarak kolinerjik ajanlarla beyindeki kolinerjik fonksiyonların artırılması tedavi yaklaşımlarından biridir.^{17,18} İkinci tedavi yaklaşımı ise beta-amiloid oluşum süreçlerine müdahale edilmesidir.^{17,19} Üçüncü tedavi yaklaşımı, nörofibriler düğümlen-



ŞEKİL 3: Alzheimer hastalığında patolojik değişikliklerin evrelere göre değişimi.

rin önemli bir elementi olan tau proteinlerin oluşumunun azaltılmasıdır.^{17,20} Diğer tedavi yaklaşımları ise; kolinerjik defisit dışındaki nörotransmitter defisitlerine yönelik tedavi yaklaşımlarını, sinir büyüme faktörlerini ve östrojen kullanımı ile kolinerjik atrofının önlenmesini, antioksidanların kullanılması ile serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın sınırlandırılmasını ve antiinflamatuvarların kullanılması ile inflamasyonun azaltılmasını kapsamaktadır.^{17,21}

Alzheimer hastalığının tedavisi semptomatik olmakla birlikte, temelinde bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya yönelik tedavi ve hastanın psikolojik semptomlarına yönelik tedavi olmak üzere ikiye ayrılabilir.⁵ Hafıza kaybı, davranış değişiklikleri ve diğer bilişsel bozuklukların tedavisinde kullanılan ilaçlar Alzheimer hastalığının oluşmasını engellemez, ilerlemesini durdurmaz veya hastalığı geri döndürmez; fakat bellek kaybı dâhil çeşitli zihinsel bozukluk belirtilerinin birkaç ay hatta yıl hafiflemesini veya gecikmesini sağlar. Böylelikle hastanın günlük yaşam kalitesi artırılarak aktiviteleri daha uzun süre korunur. Bununla birlikte hastalığa eşlik eden yeme düzensizliği, depresyon, ajitasyon, huzursuzluk, uykusuzluk ya da hayal görme gibi davranış bozukluklarının kontrolünü sağ-

lar. Bu sayede hastalığın ve hastanın daha stabil hâle gelmesi için tedaviye psikiyatrik yardım eklenebilir ve antipsikotik ilaçlar kullanılabilir.²² Ek olarak, düzenli beslenme ve düzenli uyku da tedaviye oldukça yardımcıdır. Bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya yönelik; kolinesteraz inhibitörleri, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ve muskarinik ve nikotinik reseptör agonistleri kullanılabilir.

Araştırma aşamasında olan farmakolojik tedavi seçenekleri arasında ise “Ginkgo biloba”, huperzin A, dimebon, omega-3, beta ve gama-sekretaz inhibitörleri, antifibrilasyon ajanları, immünoterapi, tau proteinine ve mitokondriyal disfonksiyona yönelik ilaçlar, gama sekretaz modülatörleri, metal şelatörleri, nörotrofinler, sinir büyüme faktörü gen terapisi, B vitamini ve folik asit sayılabilmektedir.²³

Alzheimer hastalığının patolojisine bağlı olarak kullanılacak veya kullanılması önerilen etkin maddeler Tablo 2’de görülmektedir.²³⁻²⁵

KOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Alzheimer hastalığında görülen bilişsel yıkıma yönelik ilaçların başında kolinerjik ajanlar gelmektedir. Alzheimer hastalığının etiolojisinde yer alan kolinerjik hipotez; korteks ve diğer beyin bölgele-

TABLO 2: Alzheimer hastalığında kullanılan ve/veya önerilen ilaçlar.

Bilinen patoloji	Kullanılan/önerilen ilaç
Azalmış asetilkolin seviyesi	Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri: 1. kuşak: fizostigmin, takrin 2. kuşak: donepezil, galantamin, rivastigmin tartarat, metrifonat eptastigmin
Artmış glutamat miktarı	N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri: memantin, latrepirdin
Amiloid plaklar	Anti-amiloid ilaçlar (amiloid bazlı tedaviler) Amiloid oluşumunu engelleyenler: β ve γ sekretaz inhibitörleri, γ sekretaz modülatörleri, α sekretaz agonistleri Amiloid plağı bağlayanlar: A β anti-polimerizatörleri, immünizasyon Metal şelatörleri RAGE inhibitörleri
Nörofibriler yumaklar	Nöronal mikrotübül ile etkileşen ilaçlar
İnflamasyon	Antiinflamatuvar ilaçlar: prednizolon, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, COX-2 inhibitörleri, anti-TNF
Oksidatif zedelenme	Antioksidanlar: E vitamini, selejilin, “Ginkgo biloba”
Nöron kaybı	Nöronal büyüme faktörleri ya da stimülatörleri: sinir büyüme faktörü (NGF), NGF’yi stimüle eden propentofilin, idebenone, AIT-082
Diğer	Vitamin B6, vitamin B ₁₂ , folat, statinler, östrojen

RAGE: İleri glikasyon son ürünleri için reseptör, COX-2: Siklooksijenaz-2, TNF: Tümör nekrozis faktör-alfa; NGF: Sinir büyüme faktörü.

rinde kolinerjik hücre kaybının bilişsel yıkıma neden olduğunu ileri sürmektedir. Tedavide kullanılan kolinerjik ajanları; muskarinik ve nikotinik agonistler, kolinesteraz inhibitörleri ve asetilkolin salınımını dolaylı etkileyen ajanlar olarak sınıflayabiliriz. Kolinesteraz inhibitörleri olarak; birinci kuşak kolinesteraz inhibitörlerini (örneğin; takrin, fizostigmin), ikinci kuşak kolinesteraz inhibitörlerini (örneğin; donepezil, rivastigmin, metrifonat ve galantamin) ve eptastigmini sayabiliriz.^{17,21,26}

Kolinesteraz inhibitörleri, intrasinaptik alanda asetilkolin artışına neden olarak muskarinik ve nikotinik reseptörlere daha fazla bağlanmaktadır. Önceleri bu süreçlerin alta yatan patogenezi etkilemeden bilişsel semptomlarda düzelmeye yol açtığı düşünülmüştür. Son araştırmalar ile kolinesteraz inhibitörlerinin; nikotinik reseptörler aracılığıyla nöroprotektif etkide olduğu, muskarinik reseptörleri stimüle ederek nörotropik rejenerasyonu artırdığı, amiloid prekürsör protein ve beta-amiloid oluşumunu regüle ettiği saptanmıştır.¹⁷

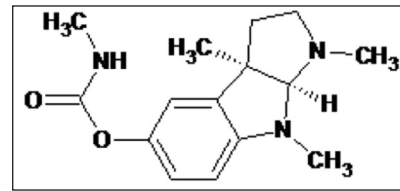
Uygulanan tedavi yaklaşımı, lipofilik nitelikteki kolinesteraz inhibitörleri ile kortikal sinapslarda azalmış olan asetilkolin düzeyini artırmaya yönelik replasman tedavisidir, hastalığın fizyopatolojik ilerlemesini durdurmaz. Kolinesteraz inhibitörleri, asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz [acetylcholinesterase (AChE)] enzimini geri dönüşümlü (reversibl) ya da psödo geri dönüşümsüz (psödoir-reversibl) inhibe ederek asetilkolin miktarını artır-

maya çalışır.^{15,27} Bu amaçla, ilk olarak fizostigmin (eserin) denenmiştir (Şekil 4). Ancak, yarı ömrünün çok kısa (20 dk-2 saat) olması ve bilişsel işlevleri düzelten dozlarda gastrointestinal sistem yan etkilerinin sık olarak gözlenmesi kullanımını sınırlamaktadır.²⁷⁻²⁹

Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] onaylı kolinesteraz inhibitörlerinin klinik etkinliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te; farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4'te görülmektedir.²

TAKRİN HİDROKLORÜR

Tıbbi olarak kullanıma girmiş ilk antikolinesteraz takrindir (Şekil 5). Merkezi ve periferik etkili geri dönüşlü kolinesteraz inhibitörüdür. Etkisi özgül değildir. AChE yanında bütirikolinesteraz [butyrylcholinesterase (BuChE)] ve diğer kolinesterazları da inhibe etmektedir.³⁰ Hem nootropik hem de anti-demans özelliktedir.³¹ Bir aminoakridin boyası olan takrin, hepatik sitokrom p-450 sistemi yoluyla metabolize edilir ve velnakrin dâhil olmak üzere bazı metabolitlere sahiptir. Bu metabolitlere bağlı ola-



ŞEKİL 4: Fizostigminin açık formülü.

TABLO 3: Gıda ve İlaç Dairesi onaylı kolinesteraz inhibitörlerinin klinik etkinliklerinin karşılaştırılması.

	Takrin	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin
Endikasyon	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer hastalığında	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer hastalığında	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer hastalığında	Hafif ya da orta şiddette Alzheimer hastalığında
Kontrendikasyon	Karaciğer hastalığında bilinen aşırı duyarlılık	İlaça ya da piperidin türevlerine bilinen aşırı duyarlılık	Yok	Yok
Dikkat edilecek noktalar	Karaciğer enzimleri monitörizasyonu gerekli	Kalp iletimi bozukluğu, astım, sinir nöbeti, sindirim hastalığı olanlarda ya da nonsteroid antiinflamatuar kullananlarda dikkat edilmeli		
Yan etkiler	Karaciğer harabiyeti, kusma, bulantı, bayılma	Kusma, bulantı, ishal, hâlsizlik, uykusuzluk, iştahsızlık	Erken dönemde kolinerjik sindirim şikâyetleri	Kusma, bulantı, hâlsizlik, kas ağrısı, idrar inkontinansı

TABLO 4: FDA onaylı kolinesteraz inhibitörlerinin farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellik	Takrin	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
Kullanıma başlangıç yılı	1993	1997	2000	2001
Plazma yarı ömrü (sa.)	2-4	~70	~1,5	~6
Biyoyararlanım (%)	17-37	100	40	100
tmax (sa.)	0,5-3	3-4	0,8-1,2	~1-2
Eliminasyon yolu	Karaciğer	Karaciğer	Böbrek	%50 karaciğer %50 böbrek
Beyin seçiciliği	Yok	Var	Var (beyin bölgesi seçiciliği)	Var
Kolinesteraz seçiciliği	AChE ve BuChE	AChE	AChE ve BuChE	AChE
Nikotinik reseptör inhibisyonu	Yok	Yok	Yok	Var
Günlük doz sayısı	4	1	2	2
Besinlerle kullanımı	Kullanılmaz	Kullanılmaz	Kullanılır	Kullanılır
CYP450 metabolizması	Evet	Evet	Minimum	Evet
Plazmada proteine bağlanma (%)	55	96	40	18
İlaç-ilaç etkileşimi	Var	Var	Yok	Var
Doz (başlangıç)	--	1x5 mg	2x1.5 mg	2x4 mg
Doz(maksimum)	--	1x10 mg	2x6 mg	2x12 mg

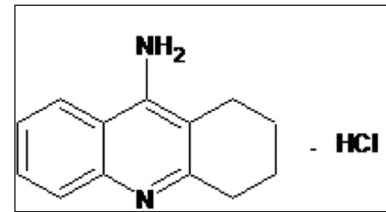
tmax; maksimum plazma derişimi için gerekli süre, CYP 45; Sitokrom P450.

rak ilacı kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde hepatotoksisite görülmektedir. Karaciğer enzimlerinin sık sık izlenmesi, hepatotoksisite potansiyelini en aza indirmektedir. İlaç kesildikten sonra istenmeyen etkilerin tamamen geri döndürülebildiği saptanmıştır.³²

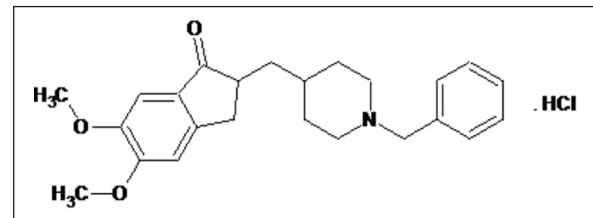
Belirgin yan etkilerinin [serum alanin transferaz (ALT) enziminin yükselmesi, bulantı, kusma, diyare ve baş ağrısı gibi] yanı sıra, ALT düzeyi monitörizasyonu için iki haftada bir kan alınmasının gerekliliği, ilacın yavaş artırılarak altı ay gibi uzun bir sürede etkin doza çıkılabilmesi ve günde dört doz kullanım gerekliliği gibi kullanım zorlukları alternatif kolinesteraz inhibitörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.¹⁵

DONEPEZİL HİDROKLORÜR

FDA tarafından onaylanan ikinci kolinesteraz inhibitörü donepezildir (Şekil 6). Piperidin yapısında olup reversibl, nonkovalent kolinesteraz inhibitörü olarak nöronal AChE'ye selektiftir. Santral sinir sistemi (SSS) AChE'lerine yüksek oranda özgül olması bir üstünlüğüdür. BChE'yi çok az etkilemektedir. Bu özelliği ile takrin ve fizostigminden ayrılmaktadır. Donepezilin oral yararlanımı %100'e yakın, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 70 saat'tir. Bu nedenle



ŞEKİL 5: Takrin hidroklorürün açık formülü.



ŞEKİL 6: Donepezil hidroklorürün açık formülü.

günde tek doz tercihen sabahları verilebilmektedir.²⁷ Proteinlere %96 oranında bağlanır; bu oran plazma yarı ömrünün 70 saat olmasından dolayıdır. İlacın büyük bölümü, hepatik mikrozomal sitokrom p-450 sisteminin 2D6 ve 3A4 izoformları aracılığıyla glukuronidasyona uğramaktadır. AChE'yi ana bileşikler kadar güçlü bir şekilde inhibe eden bir aktif metabolit (6-O-desmetil donepezil) de olmak üzere başlıca dört metaboliti bulunmaktadır.^{25,32-34}

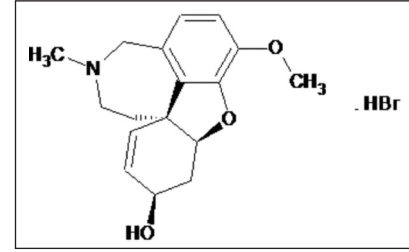
İlaça bağlı yan etkiler; bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, uyku düzensizlikleri, kas krampları ve yorgunluk olup, hafif ya da orta derecede ve geçicidir. Günde tek doz kullanılması, doz titrasyonu gerektirmemesi, hepatotoksitesi olmadığı için karaciğer enzim monitörizasyonu gerektirmemesi avantajlarıdır. İlacın hafif ve orta derece Alzheimer hastalarında kullanılması önerilmektedir. Şiddetli Alzheimer hastalığında ve vasküler demansta da kullanılabilceği bildirilmiştir.^{5,35-37}

GALANTAMİN HİDROBROMÜR

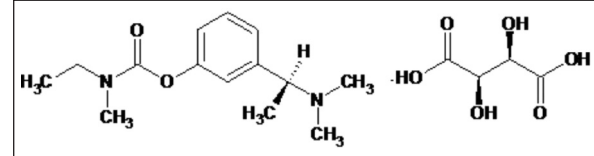
Narcissus pseudonarcissus türü nergis bitkisinden elde edilen bir fenantren alkaloidi olan galantamin, reversibl kompetitif ve selektif bir AChE inhibitörüdür (Şekil 7). Ayrıca, bir allosterik presinaptik nikotinik reseptör modülatörüdür. Bu rolde galantamin, asetilkolin dışında bir reseptöre bağlanmaktadır. Bu reseptörün yapısını değiştirerek presinaptik nikotinik reseptörlerin asetilkolin yanıtını potansiyelize edebilmekte ve post sinaptik yanıtta artışa neden olabilmektedir. Ayrıca, nikotinik reseptörlerin sürekli düşük düzeyde stimülasyonunun nöroprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir. Donepezil ve rivastigmin periferik enzimlerden çok beyin için selektif iken, galantamin beyinde kana oranla daha az AChE aktivitesini bastırmaktadır. Galantamin tedavisinde sıkça yan etki olarak bradikardi bildirilmiştir. Yarı ömrü 5-6 saat'tir. Hafif ve orta evre Alzheimer hastalarında günde 16-24 mg oral alımı önerilmektedir.³⁰ Myastenia gravis tedavisi için de kullanılmakta olan ilaç, bilişsel ve davranış işlevlerinde anlamlı düzelleme sağlayan güvenli bir ilaçtır.^{5,25,38} Klinik etkinlik açısından yaklaşık olarak donepezile eş değerdir.^{25,39}

RİVASTİGMİN TARTARAT

Rivastigmin tartarat, fenil karbamat yapısındadır ve karbamaz selektif, psödoirreversibl kolinesteraz inhibitörüdür (Şekil 8). Oral kullanımla hızla SSS'ye geçmekte ve etkisini büyük ölçüde SSS'de göstermektedir. Periferik etkileri klinik açıdan önemli bir etki oluşturmaz. AChE inhibisyonunu, özellikle kortikal ve hipokampal nöronlarda oluşturduğu öne sürülmektedir. AChE'nin yanı sıra BuChE enzimini de



ŞEKİL 7: Galantamin hidrobromürün açık formülü.



ŞEKİL 8: Rivastigmin tartaratın açık formülü.

inhibe eder.⁵ Rivastigmin AChE'ye bağlı iken, hidroliz edilmekte ve daha sonra hepatik mikrozomal bölgelerde herhangi bir metabolik aktivite göstermeksizin renal yolla atılmaktadır. Donepezil gibi hepatotoksitesi yoktur. Ayrıca rivastigmin plazma proteinlerine %40 gibi düşük bir oranda bağlanmaktadır. Bu özellikler rivastigmine, ilaç etkileşimlerinin daha düşük olması gibi avantajlar sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda rivastigmin ile başka hastalıklar nedeni ile kullanılan diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşim görülmemesi bunu kanıtlar niteliktedir.^{24,25,40}

Rivastigmin daha sık gastrointestinal şikâyetlere neden olmakta, uyku bozuklukları az görülmektedir. Rivastigminin transdermal formu, sabit ilaç salınımı nedeni ile plazma konsantrasyonlarında değişkenliğe neden olmaz ve yan etkileri oral forma göre daha azdır.^{35,41} Etki süresi uzun olup (yaklaşık 10 saat), günde iki kez verilebilmektedir. Hastanın hangi dozda tedaviye yanıt vereceği önceden bilinemeyeceği için, hafif ve orta şiddetli Alzheimer hastalarında dozun yavaş yavaş artırılması önerilmektedir. Klinik çalışmalar, ilacın 6-12 mg/gün dozunda etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, ilacın deriden emilerek etkili "patch" formu da tedaviye sunulmuştur. Tedaviye "patch 5" ile başlanmakta, gerekirse ileride "patch 10" formuna geçilmektedir.⁵ Lewy cisimcikli demans, Parkinson demansı, vasküler demans ve vasküler hastalığı da olan Alz-

heimer hastalarında ek fayda sağladığı bildirilmiştir.⁴²⁻⁴⁴

METRİFONAT

Metrifonat, FDA başvurusu geri çekilmiş irreversibl organofosfatlı AChE inhibitörüdür (Şekil 9). Non-enzimatik yolla aktive olan bir “pro-drug” dır. İnsektisid olarak zirai mücadelede ve antihelmintik olarak veterinerlikte kullanılmaktadır.⁴⁵

EPTASTİGMİN

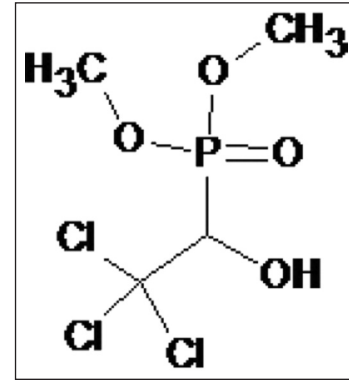
Eptastigmin, fizostigminin yan zincirinin 5-konumundaki karbamoilmetil grubunun karbamoilheptil grubu ile süstitüe edilmiş karbamat türevidir (Şekil 10). *In vivo* ve *in vitro* çalışmalar, eptastigminin beyin kolinesterazlarına uzun ömürlü reversibl inhibitör etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.^{46,47}

MUSKARİNİK VE NİKOTİNİK KOLİNERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ

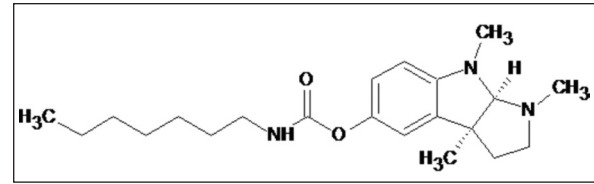
Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemin artırılmasının bir yolu da doğrudan kolinerjik reseptörlerin uyarılmasıdır. Öğrenme ve bellekte rol oynayan kortikal ve hipokampal yapılarda bulunan muskarinik reseptörlerin, kolinerjik inputun azalmasına rağmen sağlam kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle, Alzheimer hastalığında muskarinik reseptör agonistlerinin etkili olabileceği düşünülmüş, üzerinde çalışmalar yapılmış; ancak etki/yan etki dengecinin sağlanmasında zorluk yaşanmıştır.^{15,48}

Muskarinik reseptörlerin beş alt tipi (M_1 - M_5) vardır ve Alzheimer hastalığında M_1 ve M_2 reseptörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Selektif muskarinik M_1 -reseptör agonisti olan ksanomelin, orta ve hafif şiddette Alzheimer hastalarında denenmiş ve hastalarda hem bilişsel testlerde hem de klinik skorlarda yararlanım oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 11). Ancak, hastalarda ilaca bağlı gelişen senkop ataklar, gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkiler ilacın kullanımını zorlaştırmaktadır.^{15,25,48} Ksanomelinin yanında bu grupta talsaklidin, AF-102B ve AF-267B (NGX-267) bulunmaktadır.^{35,49}

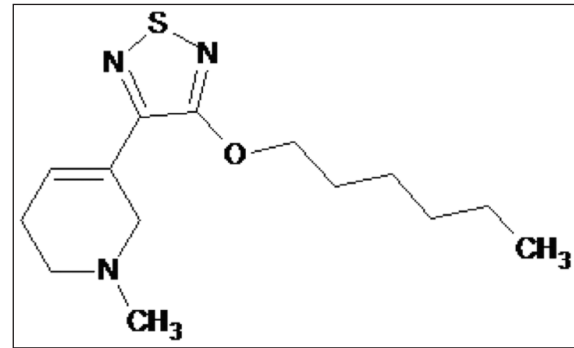
Yine hafıza ve öğrenmede önemli rol oynadığı düşünülen nikotinik reseptörlerin agonistleri de Alzheimer hastalığı tedavisinde araştırılmaktadır.



ŞEKİL 9: Metrifonatin açık formülü.

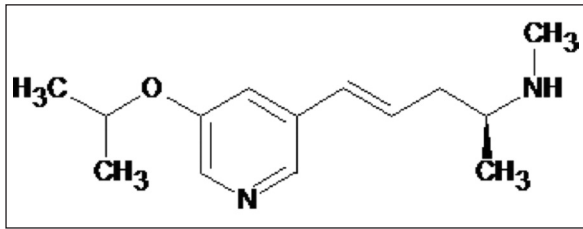


ŞEKİL 10: Eptastigminin açık formülü.

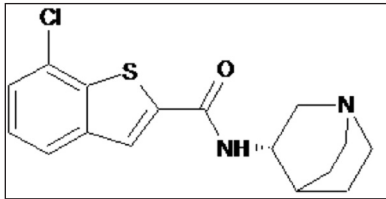


ŞEKİL 11: Ksanomelinin açık formülü.

Bunlardan ABT-418, Alzheimer hastalığında klinik çalışmalarda denenmektedir.^{15,50} İsproniklin; selektif bir nikotinik reseptör agonistidir (Şekil 12). İsproniklin, Faz 2 çalışmasında, hafif-orta evre Alzheimer hastalarında donepezil ve plasebo ile karşılaştırılmış, 12 haftalık tedavi sonunda kognisyonda önemli değişiklik saptanmamıştır. Ama isproniklinin mini mental durum muayenesinde iyileşmeye neden olduğu ve 20 mg dozu için yapılan analizde, kognisyon üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Enseniklin de bir nikotinik alfa-7 reseptör agonisti olup, iyi tolere edilmiş ve güvenli bulunmuştur (Şekil 13). Ayrıca kognitif iyileşme sağlamaktadır. Hafif-orta Alzheimer hastalığında Faz 2 çalışması sürmektedir.^{35,51}



ŞEKİL 12: İsproniklinin açık formülü.



ŞEKİL 13: Enseniklinin açık formülü.

N-METİL-D-ASPARTAT (NMDA) RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

NMDA reseptör antagonistleri, hücreler arası haberleşmede ve Alzheimer hastalarının beyinlerinde artmış bir madde olan glutamata azaltmaya yönelik olarak kullanılır ve orta-ileri evre şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisi için kullanılmaktadır. Bu gruptaki etken madde, memantin hidroklorürdür.³⁴

MEMANTİN HİDROKLORÜR

Memantin; voltaj-bağımlı, orta derecede afinitesi olan, kompetitif olmayan bir glutamat reseptörü olan NMDA antagonisti olup, etkisini nöronal disfonksiyona yol açan glutamatın patolojik olarak artmış seviyesini bloke ederek göstermektedir (Şekil 14).⁵ Memantin glutamat aracılı eksitotoksiteden, özellikle hipokampal nöronlar üzerinde nöroprotektif etki sağlayacağı, bunu yaparken de kognitif fonksiyon için gerekli fizyolojik NMDA reseptör aktivasyonunu önlemediği düşünülmektedir.³²

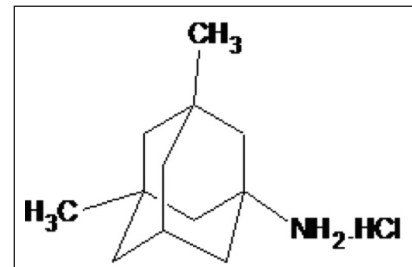
Memantin orta ve ileri evre Alzheimer hastalığında endike olup, semptomların ilerleyişini önleyerek günlük hayatı iyileşmekte, bozulmayı geciktirmektedir.⁵ Memantin yan etkileri halüsinasyon, konfüzyon, ajitasyon, üriner inkontinans, üriner enfeksiyon, insomni, baş dönmesi hissi, baş ağrısı ve yorgunluktur. Memantin ağır böbrek hastalığı olanlara tavsiye edilmez. Epilepsi ve kalp problemi olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir.³²

Memantin ilaç-ilaç etkileşimleri için toplam potansiyeli düşüktür. AChE inhibitörleri ile etkileşimi yoktur. NMDA antagonizma özelliği olan ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Teorik olarak renal tübüler atılım ile elimine olan ilaçlarla etkileşim olasılığı mevcuttur. Antikolinergik ilaçlar, L-dopa ve dopaminerjik diğer ilaçların etkisini artırabilir iken, nöroleptikler ve barbitüratların etkilerini azaltabilmektedir. Ayrıca, baklofen ve dantrolenin etkilerini modifiye edebilmektedir. Memantin ile fenitoin birlikte alındığında, olası halüsinasyon riski ile ilgili bir olgu bildirimi mevcuttur. İnsanda metabolizması çok azdır. Yaklaşık olarak %100 oral biyoyararlanımı vardır ve emilimi besinlerden etkilenmez. Karaciğer ve böbrekte düşük konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Beyine hızla dağılmaktadır. Uygulama sonrası 30 dk içinde kan-beyin bariyerini geçmektedir.³²

Maksimum dozu 20 mg'dır. İlaç endüstrisi tarafından desteklenen ve donepezil tedavisi altında stabil olan, orta evre Alzheimer hastalarında yapılan bir araştırmada, tedaviye 20 mg/gün memantin eklenmesi ile kognitif, fonksiyonel ve global skorlarda plasebo eklenenlere göre hafif derecede anlamlı bir düzelme rapor edilmiştir.⁵

SONUÇ VE TARTIŞMA

Alzheimer hastalığı genetik ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöryel nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Son çalışmalar, Alzheimer hastalığının altında yatan patolojik sürecin düşünüldüğünden çok daha uzun süreçli olduğunu düşündürmektedir. Anormal tau içeren materyal locus coeruleus nöronlarının aksonlarında çocukluk çağında gelişebilmektedir. Etkilenen hü-



ŞEKİL 14: Memantin açık formülü.

reler hemen hemen bir ömür boyu canlı kalabilmekle birlikte, bu nöronların böyle uzun bir süre canlı kalabilmelerini mümkün kılan hâlâ bilinmeyen mekanizmalar olmalıdır.⁵²

Temel olarak geri döndürülemeyen bir süreç olması nedeni ile Alzheimer hastalığını önlemeye yönelik girişimler, nöropatolojisinin aydınlatılmasına ve bilinen risk faktörlerinin erkenden düzenlenmesine bağlıdır. Kimlerin demansa yakalanacağı veya yüksek risk taşıdığı erkenden bilinir ise, risk faktörlerine yönelik yaşam tarzının düzenlenmesi, birlikte bulunan hastalıkların erken tedavisi hastalığı önlemede etkili stratejiyi oluşturacaktır.⁵³

Alzheimer hastalığında risk faktörlerinden biri de depresyondur. Yaşlılarda çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak yan etkilerde, ilaç etkileşimlerinde ve tedavi uyumsuzluğunda artma olmaktadır. Bunlar bir yandan da mizacı olumsuz etkilemektedir. Yaşlılarda sık kullanılan ve depresyona neden olan ilaçlar; digoksin, antihipertansifler (beta blokerler, klonidin, alfa-metil dopa, rezerpin, hidralazin), antineoplastikler, steroidler, immünomodülatörler, SSS depresanları (benzodiazepinler, barbitüratlar, alkol vs.), bazı antipsikotikler, l-dopa ve indometazindir.⁵⁴⁻⁵⁶ Deprese yaşlıların büyük çoğunluğunda bellek ve konsantrasyon testlerinde performans düşüklüğü izlenmiştir. Depresyonun ağırlığı arttıkça, psikomotor testlerde bozulma ve bilişsel bozulmanın daha da arttığı gözlemlenmiştir. Depresyon ve bilişsel bozulma çok sıklıkla birlikte bulunmuştur. Bu sıklık 70 yaşından sonra her beş yılda iki kat artmaktadır. Bilişsel bozulmanın depresyona ikincil olabileceği gibi, sıklıkla altta yatan bir demansiyel bozukluğun belirtisi de olabileceği belirtilmiştir. Deprese yaşlı bireylerde demans kriterini karşılamayan hafif bilişsel bozukluklar ve dikkat, planlama, problem çözme, yaratıcılık, karar verme gibi yönetici işlevlerde bozulmalar olabilmektedir.^{57,58} Yaşlılık depresyonlarında bireyin gençlik yıllarında depresyon öyküsünün öğrenilmesi son derece önemlidir. Heterojen profile sahip yaşlılık depresyonlarının, öykü ve stres faktörleri ile ilişkileri değerlendirildiğinde etiyolojik açıdan üç farklı gruba ayrılmaktadır:^{59,60}

1. Erken yaşta başlamış olup ileri yaşlarda süren depresyon,

2. Ağır strese yanıt olarak ortaya çıkan ileri yaşta ilk kez görülen depresyon,

3. Vasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği, belirgin yaşam olayı saptanmayan ve ilk kez ileri yaşta ortaya çıkan depresyon tabloları.

Sonucu tablonun genellikle demansın öncülü olduğu ve bilişsel yıkım, yürütücü fonksiyonlarda bozulma gibi belirtilerle seyrettiği ileri sürülmektedir. Depresyon, kronik hiperkortizolemiye bağlı hipokampal nöronlarda hasar ve atrofi yolu ile demans için bir risk faktörü olabilmektedir. Sinsi bir şekilde ilerlemekte olan demans tablosu, klinikte kendini önce depresyon gibi gösterebilmekte, zamanla demans belirginleşip tabloya hâkim olmaktadır. Demans, hem psikososyal faktörler hem de beyindeki hasara bağlı olarak depresyonla birlikte ortaya çıkabilmektedir. Serebrovasküler hasar hem depresyon hem de bilişsel işlevlerde bozulma ile kendini gösterip, vasküler demans ile sonlanabilmektedir. Yaşlı bir hastaya demans tanısı konulduğunda, eşlik eden depresyon açısından dikkatli değerlendirilmeli, depresyonun atipik görünümünde ortaya çıkabileceği düşünülerek, şüphelenilen durumlarda antidepresan tedavi denenmelidir. İleri yaşta bir depresyon hastasında ise depresyonun demansın öncülü olabileceği ya da altta yatan bir demansiyel sürece eşlik edebileceği düşünülerek mutlaka bilişsel işlev değerlendirmesi yapılmalı ve demans gelişimi açısından izlenmelidir. İşlevsel bozulma olmasa dahi, bireyin öznel unutkanlık yakınmaları dikkate alınmalı, demans öncülü olabilecek hafif bilişsel bozukluk açısından nöropsikolojik değerlendirme yapılarak izlemeye alınmalıdır.^{59,61}

Alzheimer hastalığında erken tanıya yönelik çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, multipl skleroz ve Parkinson gibi hastalıklara erken tanı konulmasında önemli bir faktör olan göz muayenesinin Alzheimer hastalığına da umut olması düşünülmektedir. Yaklaşık 10 yıldır Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışmalarını sürdüren bilim insanları, göz muayenesiyle Alzheimer hastalığına erken tanı konulmasında önemli mesafe kaydetmiştir.⁶²

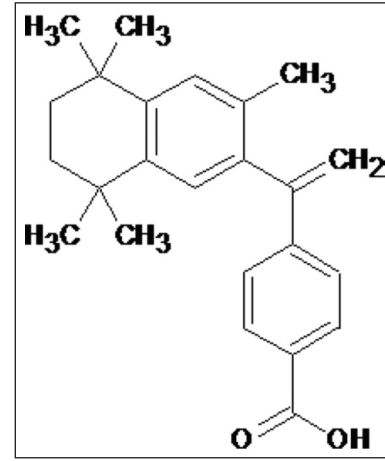
T-hücreli deri lenfoması için FDA tarafından onay alan antikanser etkili beksaroten adlı ilacın, farelerde hafıza kaybını giderici etkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Kimyasal olarak A vi-

taminiyle bağlantılı bir bileşik olan beksaroten, nöronlar ve diğer beyin hücreleri de dahil olmak üzere vücudun her yerinde bulunan retinoik X reseptörlerini faaliyete geçirmektedir (Şekil 15). Beksaroten, ApoE üretimini uyarmakta, beta-amiloid temizlenmesini artırmaktadır.^{63,64}

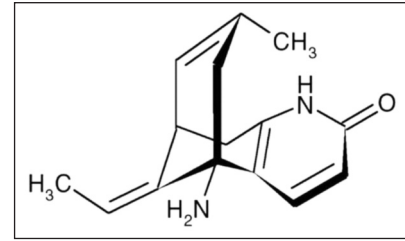
Araştırma aşamasında bir diğer molekül *Huperzia serrata* türünden elde edilen Huperzin A alkaloididir (Şekil 16). Huperzin A, kan-beyin bariyerini geçebilen etkili AChE inhibitörüdür. Nöronal hasara karşı nörolojik korunma sağlamaktadır. Takrin ve galantaminden daha güçlü inhibisyon ve daha iyi seçicilik göstermektedir.^{24,65}

Alzheimer hastalığının tedavisinde özellikle aşı alanında çalışmalar önem kazanmıştır. İmmünoterapi, Aβ agregasyonunun önlenmesinde umut verici yaklaşımlardan biri olabilir. Birçok çalışma ile Aβ plaklarının temizlenmesinde anti-Aβ antikollarının etkili olduğu bulunmuştur. Amiloid prekürsör protein mutasyonu olan transgenik farelerde, Aβ ile immünizasyonun amiloid plak yoğunluğunu azalttığı ve kognitif fonksiyon testlerinden alınan sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu bulgu üzerine Alzheimer hastalarında anti-Aβ peptit (Aβ) 1-42 AN1972 ve adjuvan QS21 ile aktif immünizasyon yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü bir klinik çalışma başlatılmış; fakat hastaların çoğunda meningoensefalit gelişmesi üzerine durdurulmuştur.⁶⁶⁻⁶⁸ Bunun üzerine, nöroinflamasyon ve toksisiteden koruyacağı düşünülen farklı adjuvanlar kullanılarak yeni aşı üretimine çalışılmaktadır. İkinci jenerasyon aşılarda, tam uzunluktaki Aβ (1-42) aşılarda görülen nonspesifik immün yanıtın korunmak için daha kısa Aβ (1-6) peptit segmenti ile hazırlanmıştır.⁶⁹ CAD-106, hayvanlarda Aβ spesifik antikolları uyararak amiloid birikimini önlemektedir. Hafif-orta Alzheimer hastalığında Faz 2 çalışmasında iyi tolere edilmiş ve meningoensefalite neden olmamıştır. Aktif immünoterapide çalışmalar ACI-24, MER5101, AF205, ACC-001, V950, AD-01 ve AD-02 için sürdürülmektedir.^{49,68,69}

Pasif immünoterapi, monoklonal antikollar ya da poliklonal immünglobulin (Ig) ler ile Aβ birikimini temizlemektir. Aktif immünoterapiye göre proinflamatuar T-hücre aracılı immün reaksiyon oluşturmaması avantaj sağlamaktadır.⁶⁹ Alzheimer hastalığında de-



ŞEKİL 15: Beksarotenin açık formülü.



ŞEKİL 16: Huperzin A'nın açık formülü.

nemen monoklonal antikollar; bapineuzumab (AAB-001), solanezumab (LY2062430), gantenerumab, krenezumab (MABT5 102A), ponezumab (PF-04360365), GSK-933776A, R-1450, NI-101, SAR-228810 ve BAN-2401'dir.⁴⁹ Hem bapineuzumab hem de solanezumab Aβ (1-6) ve Aβ (12-28) plaklarına karşı nöroprotektör etkili insanlaştırılmış monoklonal antikordur ve Alzheimer hastalarında bilişsel sorunlara ve hafıza kaybına neden olan beta-amiloidi hedeflemektedir.⁶⁹ Bapineuzumab, hafif-orta Alzheimer hastalığında Faz 3 çalışmasına kadar gelebilen ilk ilaçtır. Faz 2 çalışmasından etkinlik ile ilgili yeterli bilgi elde edilememiştir. Bu çalışmada görülen en ciddi yan etki ise vazojenik ödemdir.^{24,68} Solanezumab, üretilen beta-amiloid peptidin çözünür monomerik formlarına bağlanmakta ve beta-amiloid plak oluşturmak için kümelenmeden önce temizlenmesine yardımcı olmaktadır. Hafif-orta dereceli Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalar sonucunda; zihinsel gerilemeyi ve hafıza kaybını yaklaşık %30 oranında azalttığı, bilişsel bozulmayı yavaşlattığı saptanmıştır.^{68,70-73} Ancak, hem bapineuzumab hem de solanezumab ile hafif-orta dereceli Alzheimer hastalarında yürütülen Faz 3 çalış-

malarında, hastalıkta görülen kognitif gerilemeyi azaltmada başarısız bulunmuştur.^{69,74} Gantenerumab, beta-amiloid plakların konformasyonel epitop bölgesine yüksek afinite ile bağlanan tam insan IgG1 antikordur. Ön belirtili ve hafif Alzheimer hastalarında paralel Faz 3 çalışmaları yürütülmektedir.⁶⁹

Son olarak, sağlıklı kan vericilerden toplanmış plazmalardan elde edilen insan intravenöz immunoglobulinlerin (IVIgs) içinde doğal anti-amiloid antikorlar saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Faz 1 deneyleri başlatılmıştır. Sekiz hastanın IVIg ile tedavi edildiği çalışmada, yedi hasta çalışmayı tamamlamıştır. Altı ay sonra yedi hastanın hepsinde azalmakta olan bilişsel fonksiyon durmuş ve altısında iyileşme görülmüştür. 2009 yılında 360 Alzheimer hastası ile Faz 3 klinik çalışması başlatılmıştır.^{68,75}

Aşılar dışında değişik ilaç geliştirme yaklaşımları da bulunmaktadır. Bunlar arasında en önemli bölümü kombinasyon ürünleri oluşturmakta, özellikle de kullanılmakta olan AChE inhibitörleri ile çeşitli ilaçların kombinasyonlarına dair veriler önemli yer tutmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri arasında donepezil, kombinasyonlarda daha çok tercih edilmektedir.^{76,77} Diğer bir yaklaşım ise çok hedefe yönlendirilmiş ligandlar ile aynı anda iki fonksiyonu yerine getirmenin sağlanmasıdır. Örnek olarak geliştirilen memantin-galantamin kombinasyon ürünleri ile aynı anda hem AChE enzimi inhibe edilmekte hem de NMDA reseptör inhibisyonu sağlanmaktadır.⁷⁸

5-HT₆ reseptörleri, öğrenme ve hafıza alanlarında SSS'de eksprese edilmektedir. Bu reseptörlerin inhibisyonunun asetilkolin salımını artırdığını göstermiştir. Alzheimer hastalığında 5-HT₆ reseptörlerinin inhibisyonu asetilkolin seviyesinde düzelme sağlayabilmektedir.^{69,79,80} 5-HT₆ reseptör inhibitörleri AChE inhibitörleri ile kombinasyon terapisinde yararlı olabilmektedir. Lu-AE-58054 (SGS-518) ve PF-05212365 (SAM-531) hafif-orta dereceli Alzheimer hastalığında olası tedavi seçeneği olarak düşünülebilmektedir. Bu alanda SUVN-502, AVN-322 ve PRX-07034 ile klinik araştırmalar yürütülmektedir.^{69,81,82}

Takrin önemli bir AChE inhibitörüdür. Ancak hepatotoksitesi nedeni ile kullanımında çeşitli zorluklar yaşanmaktadır. Yapı-etki çalışmalarından

hareketle takrinin toksisitesini azaltacak, kolines-teraz inhibitör etkinliğini artıracak modifikasyonlarla çeşitli takrin türevleri sentezlenmekte ve aktivite testlerine tabii tutulmaktadır.^{83,84} Ayrıca, tau proteininin hiperfosforilasyonunu azaltarak/engelleyerek nörofibriler yumakların toksisitesini azaltmak diğer yaklaşımlar arasındadır. Gelişen teknolojik altyapı ile birlikte Alzheimer hastalığının hem erken tanısında hem de tedavisinde biyobelirteç kullanımı ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir.

Alzheimer hastalığı gibi kompleks genetik bir hastalığın patolojisi ve risk faktörleri ile ilişkisi daha netleştikçe tanısında ve tedavisinde kullanılacak ve hastalara daha yararlı olabilecek bileşiklerin geliştirilme olasılığı artmaktadır. 20. yüzyılda bilimsel gelişmelere paralel olarak, mortalite hızının azalması ile ortalama yaşam süresi 80'e yaklaşmıştır. Diğer taraftan, tüm toplumlarda mortalite hızının azalmasına bağlı olarak toplumun yaşlı insan dilimi büyümektedir. Bu veriler Alzheimer hastalarının sayısının giderek artacağını ve bu hastalığın tedavisinin tüm toplumlar için önem kazanacağını göstermektedir. Alzheimer hastalığının tedavi edilebilmesi veya semptomlarının hafifletilebilmesi hâlinde insan sağlığının korunmasının yanı sıra ekonomik yönden de çok büyük bir katkı oluşacağı açıktır. Alzheimer hastalığına yönelik toplum sağlığı kaygısı ve ekonomik yansımaları, tüm ülkeleri bu hastalığı önlemeye ve yeni tedavi olanakları yaratmaya yöneltmiştir.⁸⁵

Teşekkür

Bu çalışma, Özge Soylu'nun İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Lisans Bitirme Tezi kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Tasarım:** Özge Soylu; **Denetleme/Danışmanlık:** Nilgün Karalı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Analiz ve/veya Yorum:** Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Kaynak Taraması:** Özge Soylu; **Makalenin Yazımı:** Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Eleştirel İnceleme:** Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Özge Soylu, Nilgün Karalı; **Malzemeler:** Özge Soylu, Nilgün Karalı.

KAYNAKLAR

1. Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Dagli N, Cankurtaran ES, Ariogul S. Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia? *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41(1):31-9.
2. Mucke L. Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature* 2009;461(7266):895-7.
3. Çelik T, Uzbay T. [New developments in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease]. *Demans Derg* 2003;3(2):48-58.
4. Çalış Ü. [Drugs used in Alzheimer's treatment]. Bilgin AA, Şafak C, editörler. *Farmasötik Kimya*. 4. Baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2016. p.540-5.
5. Selekler K. [Alois Alzheimer and Alzheimer's disease]. *Turkish J Geriatrics* 2010;13(Suppl 3):9-14.
6. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;349(9064): 1546-9.
7. Ashford JW, Salehi A, Furst A, Bayley P. Section 1: Imaging the Alzheimer brain: the pathology and pathophysiological bases of Alzheimer's disease: implications for advancing diagnostic imaging. In: Ashford JW, Rosen A, Adamson M, Bayley P, eds. *Handbook of Imaging the Alzheimer Brain*. 2nd ed. The Netherlands, Amsterdam: IOS Press; 2011. p.3-10.
8. Cross R. Genetic risks for Alzheimer's explained. *Neuroscience* 2017;95(4):8.
9. Öge AE, Baykan B. *Nöroloji*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. p.730.
10. Eker E. [Alzheimer's disease and other dementias]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(29):3-16.
11. Novais T, Moutet C, Deplhin-Combe F, Dauphinot V, Colin C, Krolak-Salmon P, et al. PHARMAID study protocol: randomized controlled trial to assess the impact of integrated pharmaceutical care at psychosocial intervention on caregiver's burden in Alzheimer's disease or related diseases. *Contemp Clin Trials* 2017;53(1): 137-42.
12. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278(16): 1363-71.
13. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid β peptide. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768 (8):1976-90.
14. Glabe CG. Common mechanisms of amyloid oligomer pathogenesis in degenerative disease. *Neurobiol Aging* 2006;27(4):570-5.
15. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annu Rev Med* 2017;68(7):413-30.
16. Baddeley AD, Kopelman MD, Wilson BA. Assessment and intervention in dementia of Alzheimer type. *The Handbook of Memory Disorders*. 2nd ed. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2002. p.711-41.
17. Aksaray G, Kaptanoğlu C. [Innovations in drug treatment of Alzheimer's disease]. *Düşünen Adam* 1999;12(1):35-41.
18. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217(4558):408-14.
19. Rubin EH. Current advances in Alzheimer's disease. A medical model paradigm for psychiatric education. *Psychiatry Clin North Am* 1997;20(1):77-89.
20. Trojanowski JQ, Lee VM. Phosphorylation of neuronal cytoskeletal proteins in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Ann N Y Acad Sci* 1994;15(747):92-109.
21. Schneider LS. New therapeutic approaches to cognitive impairment. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 11:8-13.
22. Vérez Coteló N, Andrés Rodríguez NF, Fornos Pérez JA, Andrés Iglesias JC, Ríos Lago M. Burden and associated pathologies in family caregivers of Alzheimer's disease in patients in Spain. *Pharm Pract (Granada)* 2015;13(2):521-7.
23. Neugroschl J, Sano M. Current treatment and recent clinical research in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* 2010;77(1):3-16.
24. 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.
25. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discov Ther* 2012;6(6):285-90.
26. Taylor P. Development of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51(1 Suppl 1):S30-5.
27. Yüksel N. [Psychopharmacological treatment of Alzheimer's disease]. *Klinik Psikiyatri* 2000;3(2):137-41.
28. Davis KL. Future therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 11:14-6.
29. Duncan BA, Siegal AP. Early diagnosis and management of Alzheimer disease. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 9:15-21.
30. Eker E. [Alzheimer' disease]. Uğur M, Balçioğlu İ, Kocabaşoğlu N, editörler. *Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar*. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2008. p. 85-110.
31. Kleemann A, Engel J. Syntheses. In: Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D, eds. *Pharmaceutical Substances Syntheses, Patents, Applications*. 4th ed. Stuttgart: Rüdigerstraße 14 Georg Thiemeverlag; 2001. p.1957.
32. Ülger Z, Yavuz BB, Halil M, Cankurtaran M, Arıoğul S. [Drugs used in the treatment of the Alzheimer's disease]. *Akad Geriatri* 2009;1(2): 3-12.
33. Aranda-Abreu GE, Hernández-Aquilar ME, Manzo Denes J, García Hernández LI, Herrera Rivero M. Rehabilitating a brain with Alzheimer's: a proposal. *Clin Interv Aging* 2011;6(1):53-9.
34. Benjamin B, Burns A. Donepezil for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007;7(10):1243-9.
35. Ergün U. [Current treatment of cognitive symptoms in dementia]. *Turkish J Geriatr* 2010;13(Suppl 3):53-60.
36. Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19(3):CD006104.
37. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(11):1997-2003.
38. Ago Y, Koda K, Takuma K, Matsuda T. Pharmacological aspects of the acetylcholinesterase inhibitor galantamine. *J Pharmacol Sci* 2011;116(1):6-17.
39. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2010;5(1):1-6.
40. Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Tekin S, Olin J. Reviews: Effects of transdermal rivastigmine on ADAS-cog items in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2010; 25(8):627-33.
41. Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurother* 2007;7(11):1457-63.

42. Rozzini L, Chilovi BV, Bertolotti E, Conti M, Delrio I, Trabucchi M, et al. Cognitive and psychopathologic response to rivastigmine in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease: a case control study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007;22(1):42-7.
43. Siddiqui MA, Wagstaff AJ. Rivastigmine: in Parkinson's disease dementia. *CNS Drugs* 2006;20(9):739-47.
44. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000;7(2):159-69.
45. Blumenthal D, Brunton L, Goodman LS, Parker K, Gilman A, Lazo JS, Buxton I. 5: Autonomic Pharmacology: Cholinergic Drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: NY McGraw-Hill; 2001. p.1133.
46. Braida D, Sala M. Eptastigmine: ten years of pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and clinical studies. *CNS Drug Rev* 2001;7(4): 369-86.
47. Imbimbo BP, Verdelli G, Martelli P, Marchesini D. Two-year treatment of Alzheimer's disease with eptastigmine. The Eptastigmine Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10 (2):139-47.
48. Jakubík J, Michal P, Machová E, Dolezal V. Importance and prospects for design of selective muscarinic agonists. *Physiol Res* 2008;57 Suppl 3:S39-47.
49. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9(7):702-16.
50. Nordberg A. Pharmacological treatment of cognitive dysfunction in dementia disorders. *Acta Neurol Scand Suppl* 1996;168(Suppl 168):87-92.
51. Frohlich L, Eckerwall G, Jonas N, Sirocco-Investigators. A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase IIB proof-of concept dose-ranging study of AZD3480 and donepezil over 12 weeks in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5(4 Suppl 1): 85.
52. Braak H, Del Tredici K. Alzheimer's disease: pathogenesis and prevention. *Alzheimers Dement* 2012;8(3):227-33.
53. Arıoğul S. [Can Alzheimer be prevented?]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6 Suppl 1):119-121.
54. Eker E. [Old-age depressions]. *Psikiyatri Dünyası* 1998;2(2):45-51.
55. Özmenler KN. [Old-age depressions]. *Duygudurum Bozuklukları Dizisi* 2001;1(3): 109-15.
56. Kaya B. [Late life and depression: diagnosis and assessment]. *Turkish J Geriatr* 1999;2(2): 76-82.
57. Yıkılkan H, Aypak C, Görpeliöğlü S. Depression, anxiety and quality of life in caregivers of long-term home care patients. *Arch of Psychiatr Nurs* 2014;28(3):193-6.
58. Murphy CF, Alexopoulos GS. Cognition and late-life depression. *Primary Psychiatry* 2004; 11(5):54-8.
59. Erden-Aki Ö. [Differential diagnosis of depression and dementia in elderly]. *Turkish J Geriatr* 2010;13(Suppl 3):37-42.
60. Van den Berg MD, Oldehinkel AJ, Bouhuys AL, Brilman EI, Beekman AT, Ormel J. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord* 2001;65(1): 19-26.
61. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009;66(12):1447-55.
62. Wolf L. Diagnosing Alzheimer's by eye. *Chem Eng News* 2014;92(47):6.
63. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 2012;335(6075):1503-6.
64. Fantini J, Di Scala C, Yahi N, Troadec JD, Sadelli K, Chahinian H, et al. Bexarotene blocks calcium-permeable ion channels formed by neurotoxic Alzheimer's β amyloid peptides. *ACS Chem Neurosci* 2014;5(3): 216-24.
65. Zheng R, Su YF. Research progress of clinical use of Huperzine A. *Pract Pharm Clin Remedies* 2008;11(1):107-8.
66. Xing XN, Zhang WG, Sha S, Li Y, Guo R, Wang C, et al. Amyloid β 3-10 DNA vaccination suggests a potential new treatment for Alzheimer's disease in BALB/c mice. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(17):2636-41.
67. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF, Cummings JL. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008;4(2):65-79.
68. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord* 2013;6(1): 19-33.
69. Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, et al. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural Plast* 2016;2016(1): 1-15.
70. Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH, Aisen PS, Snider BJ, Porsteinsson AP, et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8(4):261-71.
71. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2016;12(2):110-20.
72. Moreth J, Mavoungou C, Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets? *Immun Ageing* 2013;10(18):1-9.
73. Crespi GA, Hermans SJ, Parker MW, Miles LA. Molecular basis for mid-region amyloid- β capture by leading Alzheimer's disease immunotherapies. *Sci Rep* 2015; 5(9649):1-5.
74. Jarvis L. Lilly Alzheimer's drug fails: The firm will not seek regulatory approval for solanezumab. *C & EN* 2016;94(47):13.
75. Dodel R, Neff F, Noelker C, Pul R, Du Y, Bacher M, et al. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs* 2010;70 (5):513-28.
76. Bolea I, Juárez-Jiménez J, de Los Ríos C, Chioua M, Pouplana R, Luque FJ, et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of donepezil and N-[(5-(benzyloxy)-1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-methylprop-2-yn-1-amine hybrids as new multipotent cholinesterase/monoamine oxidase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2011;54(24):8251-70.
77. Luo Z, Sheng J, Sun Y, Lu C, Yan J, Liu A, et al. Synthesis and evaluation of multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease based on the fusion of donepezil and ebselen. *J Med Chem* 2013;56(22): 9089-99.
78. Simoni E, Daniele S, Bottegoni G, Pizzirani D, Trincavelli ML, Goldoni L, et al. Combining galantamine and memantine in multitargeted, new chemical entities potentially useful in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2012;55 (22):9708-21.
79. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;16(11): 1092-9.
80. Claeysen S, Bockaert J, Giannoni P. Serotonin: A new hope in Alzheimer's disease? *ASC Chem Neurosci* 2015;6(7):940-3.

81. Ramirez MJ, Lai MK, Tordera RM, Francis PT. Serotonergic therapies for cognitive symptoms in Alzheimer's disease: rationale and current status. *Drugs* 2014;74(7):729-36.
82. Benhamú B, Martín-Fontecha M, Vázquez-Villa H, Pardo L, López-Rodríguez ML. Serotonin 5-HT6 receptor antagonists for the treatment of cognitive deficiency in Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2014; 57(17):7160-81.
83. Camps P, Formosa X, Galdeano C, Gómez T, Muñoz-Torrero D, Scarpellini M, et al. Novel donepezil-based inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. *J Med Chem* 2008;51(12):3588-98.
84. Romero A, Cacabelos R, Oset-Gasque MJ, Samadi A, Marco-Contelles J. Novel tacrine-related drugs as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2013;23(7):1916-22.
85. Suh YH, Checler F. Amyloid precursor protein, presenilins, and alpha-synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol Rev* 2002;54(3):469-525.