



# **Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**

**Prof. Dr. Meral Tunçbilek**

# Alzheimer

- Yavaş gelişen 60 yaşından önce nadir görülen yaşlılıkla beraber prevalansı da artan, ilerleyici nitelikte olan ve **demansa** neden olabilen bir hastalıktır
- Demans ise bir insanın günlük yaşamını etkileyecek derecede zihinsel gelişiminin azaldığı durumdur



# Alzheimer belirtileri

Genellikle orta yařın sonuna dođru

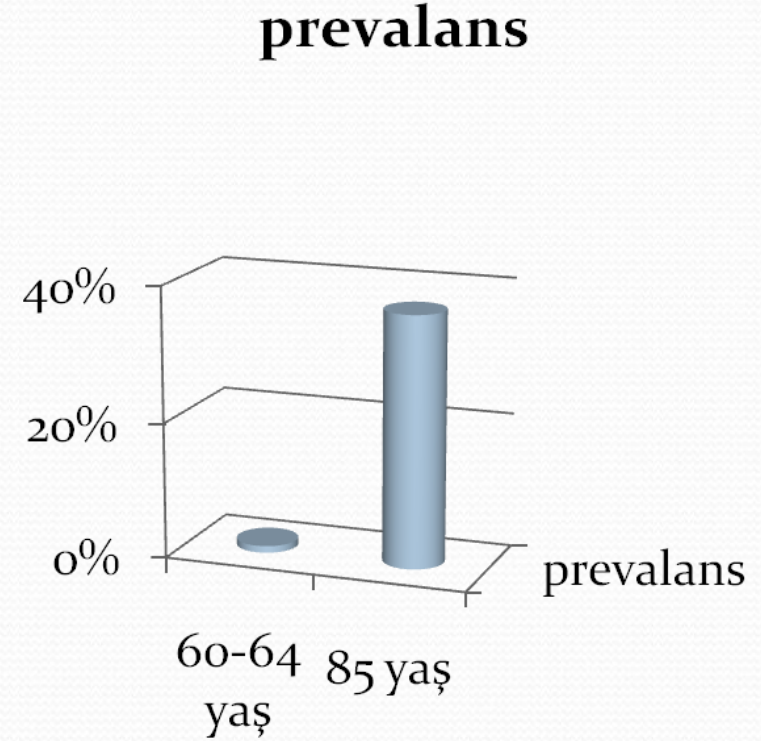
- konfüzyon
- bilinç bulanıklığı
- huzursuzluk
- algılama problemleri
- hafıza kaybı
- konuşma bozukluğu
- hareket güçlüğü
- gerçekte orada olmayan şeylerden korkma

gibi belirtilere neden olan, çoğu olguda 5-10 yıl içinde ölümlle sonuçlanan bir beyin hastalığıdır



## Hastalığın prevalansı

- Alzheimer hastalarının yaklaşık % 5 ni oluşturan ailesel şekilde 3 farklı gende mutasyon gösterilmiş
- Sporadik şekilde ise en önemli risk faktörü yaştır 60-64 yaşları arasında % 1 olan prevalansı, 85 yaşında %35-40 düzeyine ulaşır



## Hastalığın karakteristik patolojik bulguları

- Beyinde ekstraselüler senil plakların, nöronların içinde nörofibriler yumakların, sinaps ve nöronların kaybıdır
- Biyokimyasal çalışmalar kortekste bazı nöromediyatörlerin özellikle **asetilkolinin** azaldığını göstermiştir
- Kolinergic nöronların dejenerasyonunun amnezi ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir.  
(Senil: yaşlılıkla ilgili, amnezi: unutkanlık)

## MMSE Mini Mental State Examination

- Hastalığın teşhisine yönelik girişimler sırasında hastanın bilişsel ve davranışsal işlevlerinin durumunu, günlük yaşamla ilgili etkinliklerinin düzeyini değerlendirmek amacıyla **anketler** yardımıyla **skorlama** yapılır
- Bu anketlere “mini mental durum incelemesi” MMSE örnek verilebilir
- Tedavinin başarılı olabilmesi için **MMSE skorunun 12 ve üzerinde** olması gerekir

# Anti-demans İlaçlar

## 1-Geri dönüşlü antikolinesterazlar

takrin

donepezil

rivastigmin

galantamin

## 2-Diğer anti-demans ilaçlar

memantin

Ginkgo  
biloba

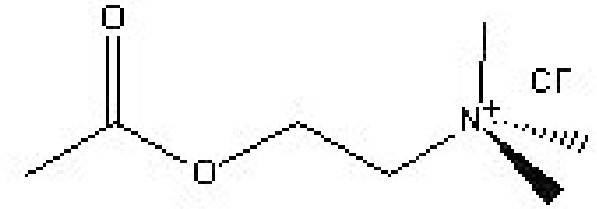
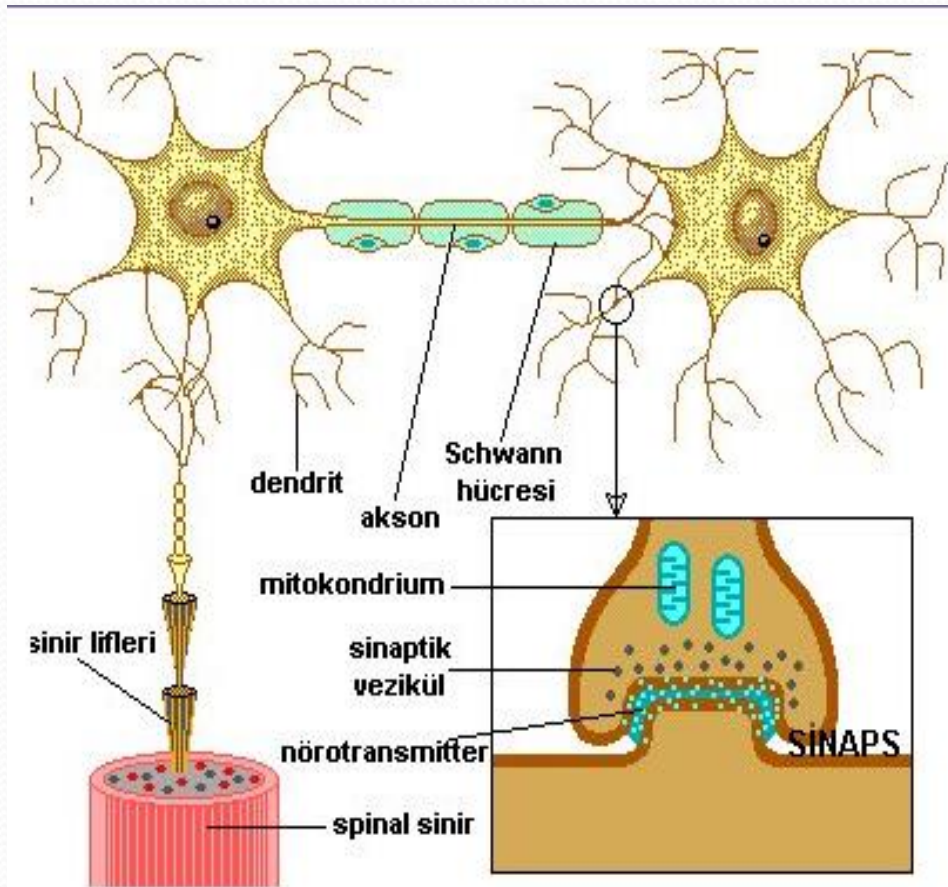
# Antikolinesteraz İlaçlar

- Alzheimer hastalarında **kolinerjik nöron dejenerasyonu** vardır
- Bu dejenerasyon sonucunda kolinerjik uyarım zayıflar ve bunun sonucunda kişide **bilinç ve hafıza sorunları ortaya çıkar**
- Ortamda **asetilkolin'i arttırarak** kolinerjik uyarı aşımını güçlendirme amaçlanmaktadır
- Bunun için **antikolinesteraz** grubu **ilaçlar** kullanılır
- Asetilkolin, sinapslarda bol miktarda bulunan **asetilkolinesteraz** enzimi tarafından hidrolize edilerek **kolin** ve **asetik asite** dönüşür.





**Antikolinesterazlar**, asetilkolinin kolinesteraz enzimi tarafından yıkılmasını önler ve ortamda **asetilkolin artışı** sağlar

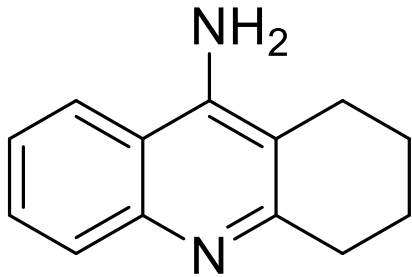


asetilkolin klorür

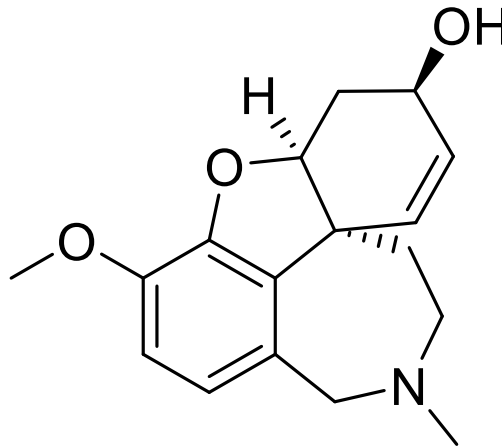
(2-asetoksietil)trimetilamonyumklorür

- Bu grup ilaçlar **tersiyer amin** yapısında oldukları için kan beyin bariyerini aşar ve beyindeki kolinerjik sinapslarda aşırımı güçlendirir
- **Antikolinesterazlar hafif ve orta şiddetteki hastalarda endikedir.** Azalmış olan belleği ve diğer bilişsel işlevleri arttırırlar, ve hastalığın daha da kötüleşmesini önlerler

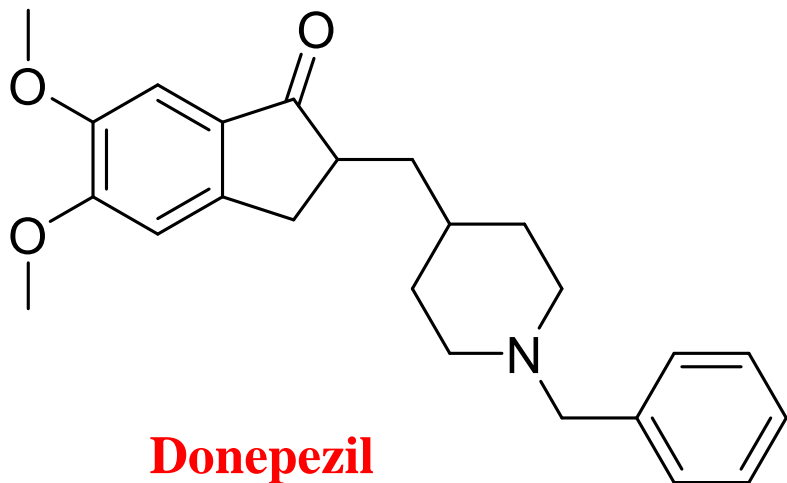
# Antikolinesterazlar



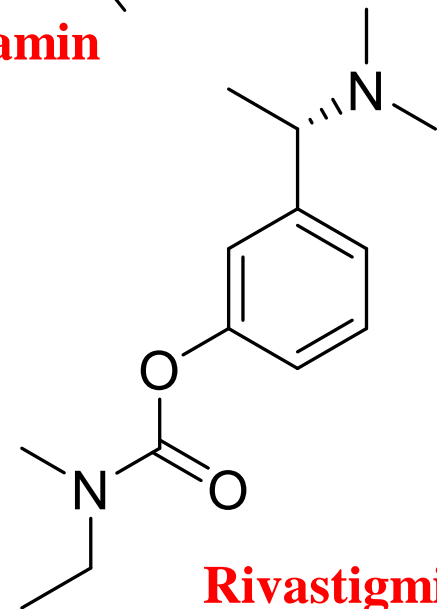
**Takrin**



**Galantamin**



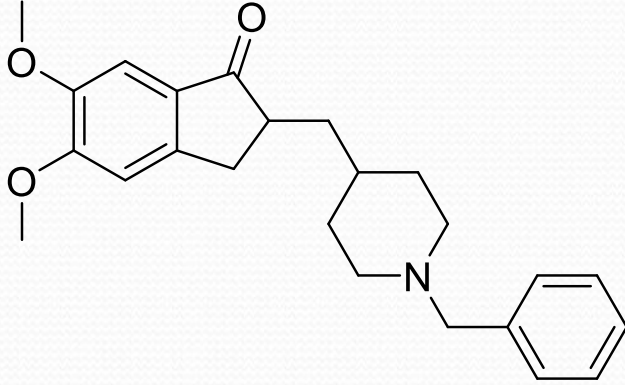
**Donepezil**



**Rivastigmin**

- Alzheimer hastalarında kullanılmak üzere tedaviye sunulan ilk ilaç, bir aminoakridin türevi olan **takrin**'dir ancak **2013 yılında hepatotoksitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir**
- 1996 Yılında tedaviye giren **donepezil** ise hafif ve orta şiddetli olguların tedavisinde kullanılır ve akridin türevi olan takrine göre farklı bir yapıya sahiptir.
- Donepezil (**nonkompetitif AChEI**), günümüzde **Alzheimer tedavisinde** en yaygın kullanılan ilaçtır
- Butirilkolinesteraz (BuChE) ile karşılaştırıldığında donepezil, AChE'ye karşı daha fazla seçicilik gösterir (1:405)
- Buna ek olarak, diğer onaylanmış AChEI'ler ile karşılaştırıldığında, donepezil, karşılaştırılabilir tolere edilebilirlik ve güvenlik ile AD'ye bağlı fonksiyonel ve bilişsel eksikliği iyileştirmede de etkilidir

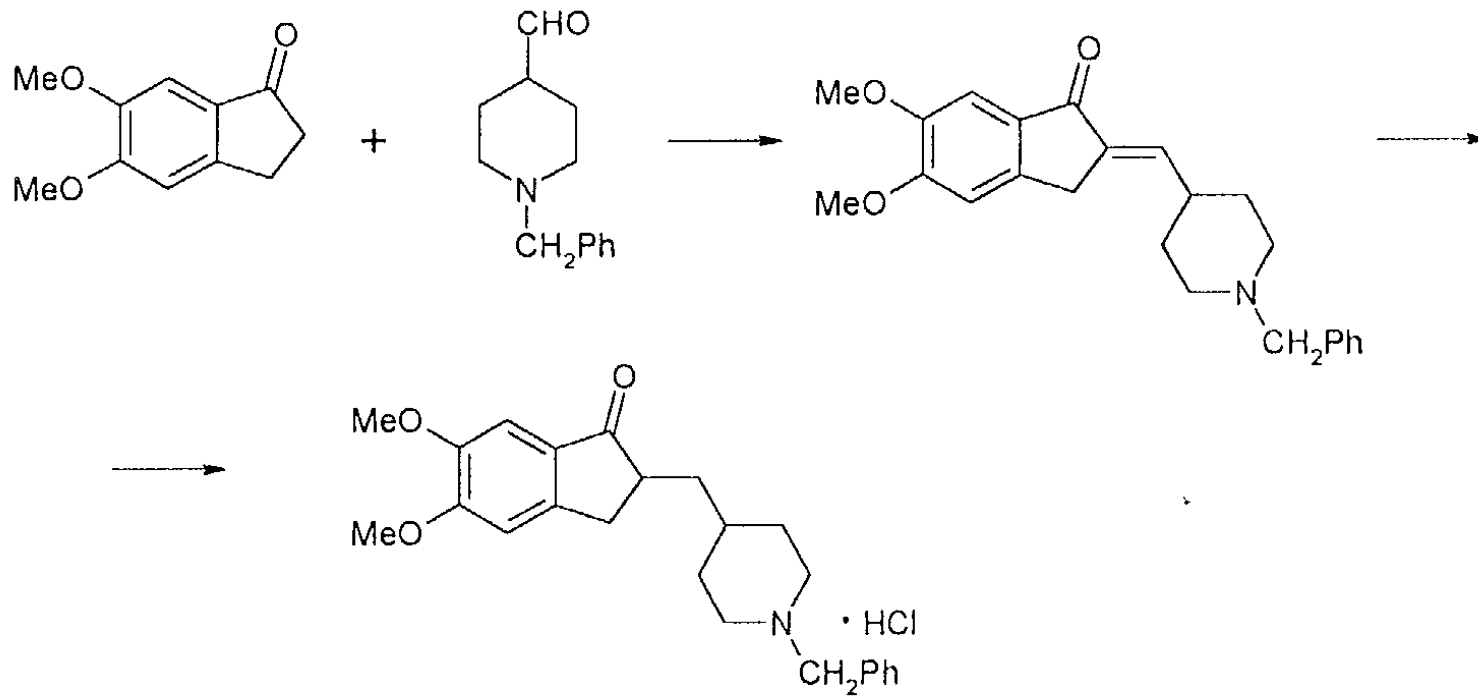
## Donepezil Aricept tablet



2-[(1-Benzilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoksi-2,3-dihidroinden-1-on

- **Asetilkolinesterazın spesifik ve reversibl inhibitörüdür**
- Piperidin yapısındadır.
- Donepezil'in hastalarca daha iyi tolere edildiği ve hepatotoksisiteye neden olmadığı bildirilmiştir
- Doz aşımı durumunda tedavi atropin ile yapılır

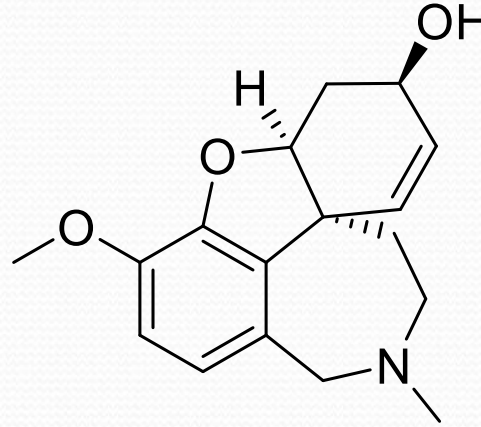
## Donepezil Sentezi



Scheme 1

# Galantamin

Reminyl Tablet



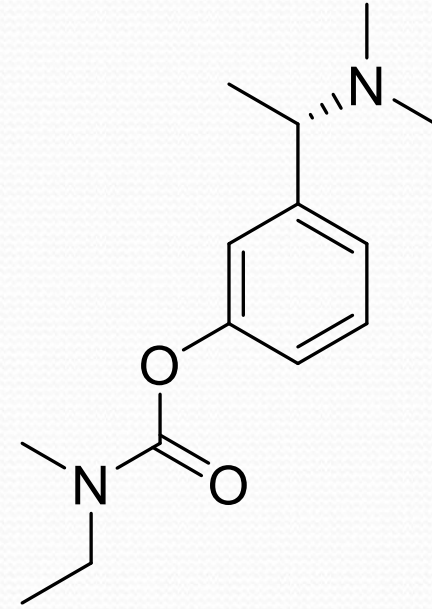
- Galantamin de diğ er ilaçlar gibi alzheimer hastalığını düzeltmez, hasarlı hücrelerin onarılmasını sağlamaz sadece hastalığın semptomatik olarak tedavisini sağlar
- Hastalık ilerledikçe hasarlı nöron sayısı artacağından ilacın etkisi azalır
- Galantamin bitkisel kaynaklı bir etken maddedir, kardelenden elde edilir, bu bitki fiziksel olarak güçlenmek isteyenler tarafından kullanılır
- Piyasada kontrollü salım tabletleri de vardır



# Rivastigmin

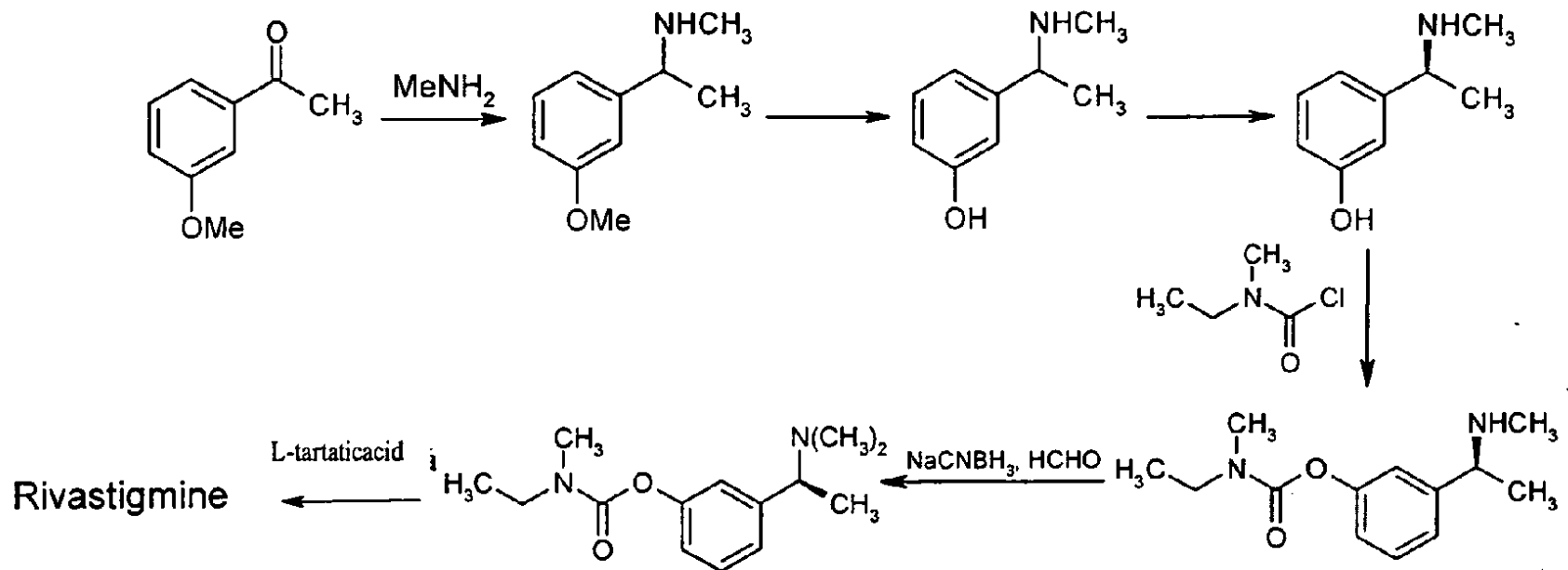
Exelon kapsül ve oral sol.

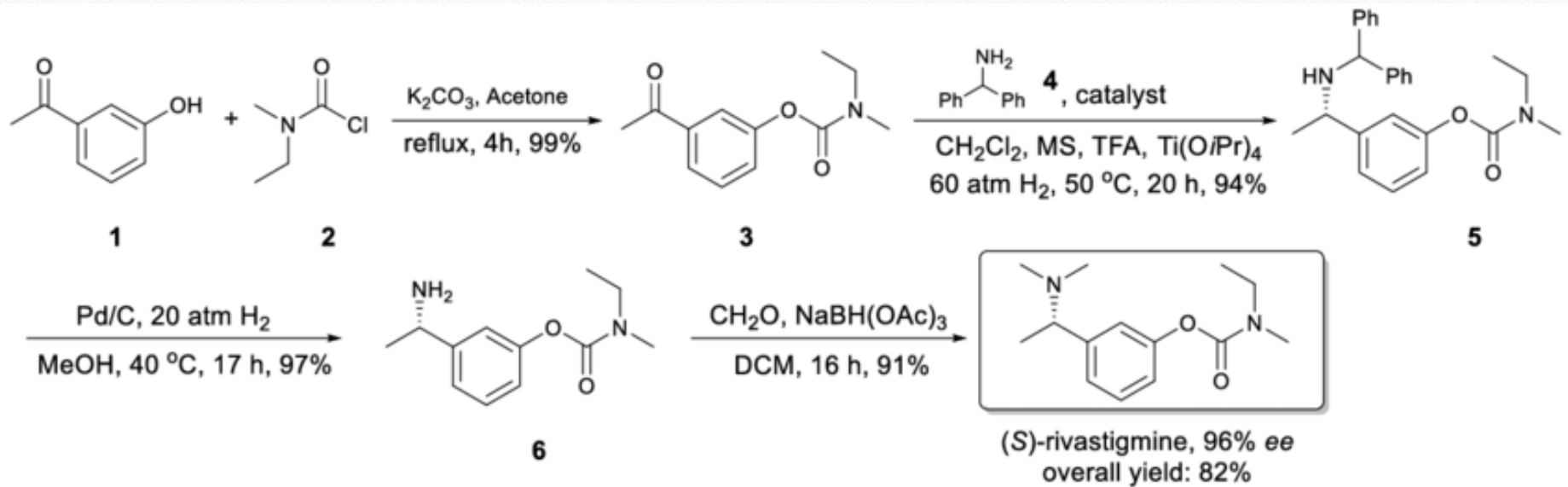
[3-[(1*S*)-1-(Dimetilamino)etil]fenil] *N*-etil-*N*-metilkarbammat



- Sağlıklı erkeklerde 3 mg oral rivastigmin 1,5 saat içinde BOS da AChE aktivitesini % 40 azaltır
- AChH aktivitesi ancak 9 saat sonra normal düzeye ulaşır
- Doz aşımı durumunda tedavi atropin ile yapılır
- Skopolamin önerilmemektedir
- Yüksek dozlarda bradikardi veya senkop (bayılma) gelişebilir

# Rivastigmin Sentezi





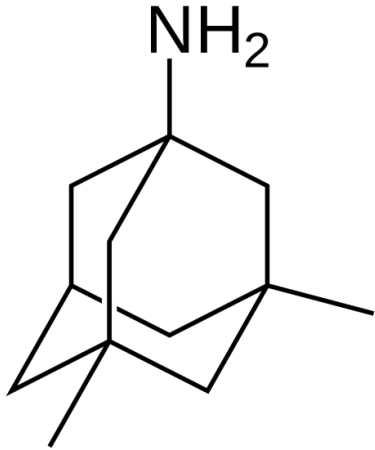
**(S)-enantiyomer**, ilacın enantiyomerik olarak saf formda olmasını gerektiren istenen kolinesteraz inhibisyonunu sergiler

## Farmakolojik ve Terapötik etkileri

- Antikolinesterazlar terapötik etkileri, yan tesirleri ve diğer özellikleri bakımından birbirlerine benzerler.
- Ortak yan tesirleri; bulantı, kusma, iştah azalması, uykusuzluk, konfüzyon, yorgunluk, sersemlik, uyuşukluk, bradikardi ve aritmilerdir. Nadiren peptik ülser oluşturabilirler.
- Peptik ülser, astım, KOAH, üriner retansiyon, karaciğer bozukluğu ve supraventriküler iletim anormalliği (A-V blok gibi) olan hastalarda bu ilaç grubu dikkatle kullanılmalıdır.
- Ayrıca ilaca düşük dozla başlanır ve hastanın dayancına göre doz giderek arttırılır.

# Diğer Anti-demas İlaçlar

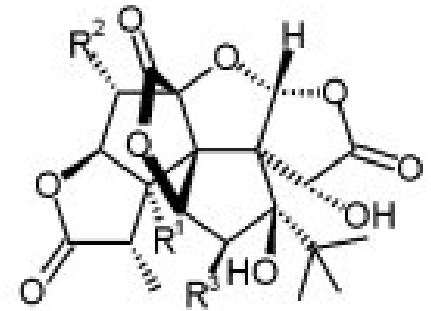
## Memantin



## Ginkgolitler

Ginkgolit

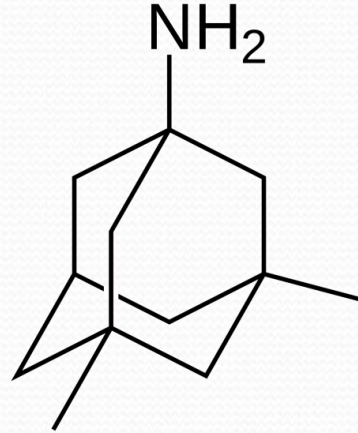
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
A	OH	H	H
B	OH	OH	H
C	OH	OH	OH
J	OH	H	OH
M	H	OH	OH



Ginkgolitler

# Memantin

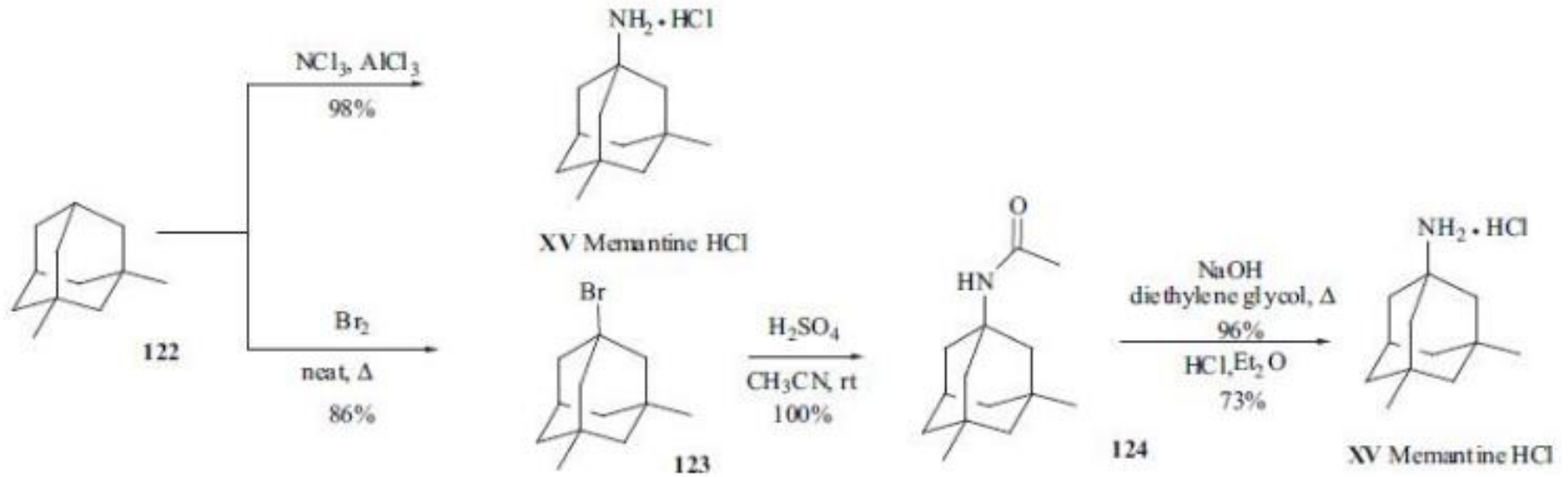
Ebixia Tablet ve Oral Damla



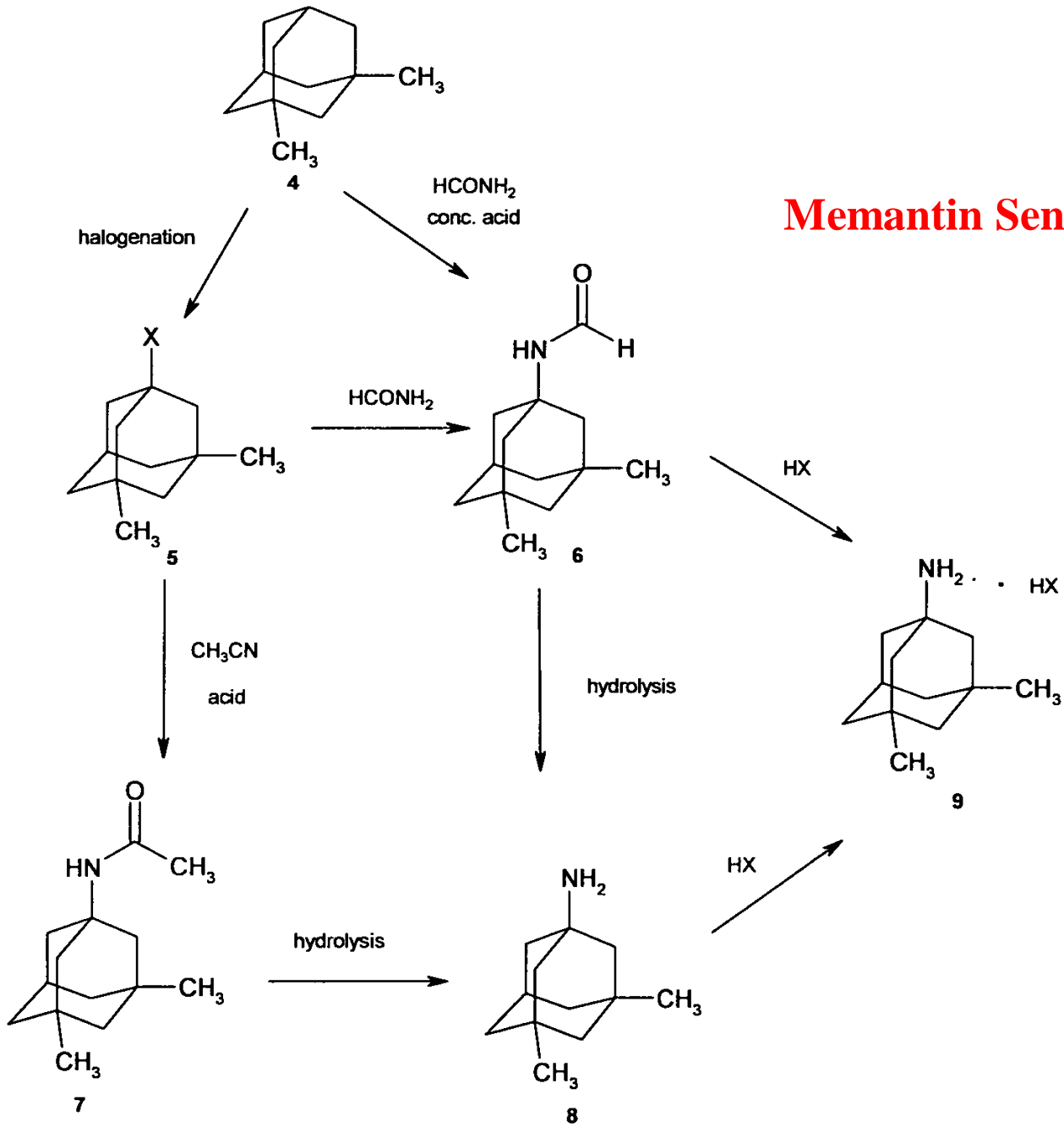
1-amino-3,5-dimetiladamantan

- Antikolinesterazlardan farklı olarak kolinesteraz enzimini inhibe etmez  
Beyinde glutamerjik sinapslarda postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) tipi glutamat reseptörlerine bağlanarak bloke eder
- Glutamat eksitasyon yapıcı ve nörotoksik bir nörotransmitterdir  
(Glutamerjik sinapslarda nörotransmitter olarak glutamik asid salıverilir)

## Memantin Sentezi



## Memantin Sentezi



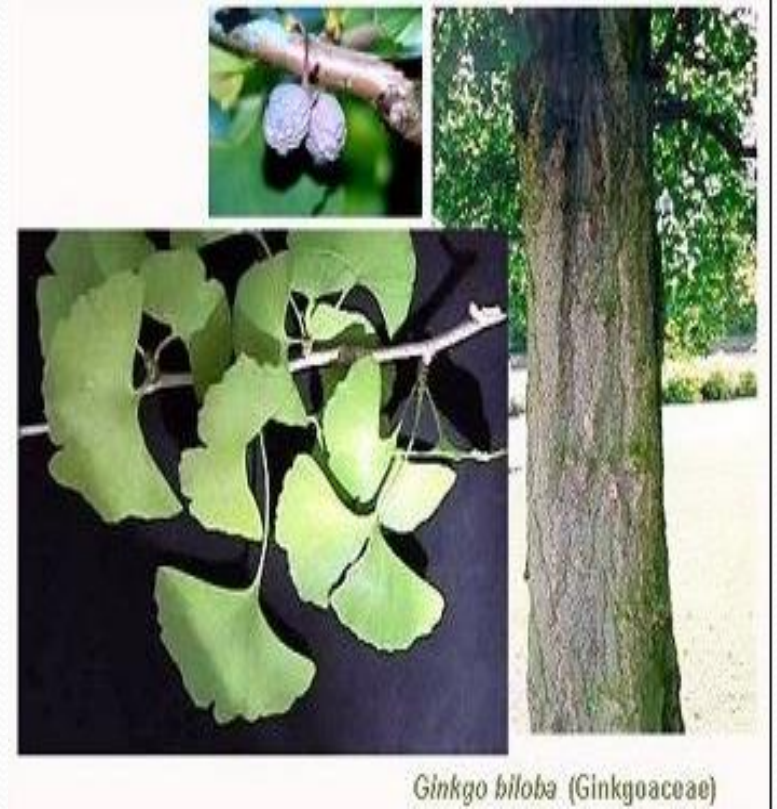


- Orta şiddetteki ve ağır **alzheimer** olgularının tedavisinde endikedir
- Epilepsili ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır
- Sersemlik, konfüzyon, başağrısı yapabilir
- Daha az sıklıkla kusma, anksiyete, çizgili kaslarda tonus artması, sistit ve libido artması yapabilir

# GİNGGOLİTLER

Tebokan, Ginkgobil Tablet

- Ginkgo biloba bitkisinin yapraklarından elde edilmiştir.
- Bu bitkinin yaprakları özellikle serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır
- Alman E komisyonu monografi ginkgo biloba ekstresinin serebral yetmezliğin neden olduğu organik beyin sendromunun semptomatik tedavisinde ve demans sendromunda etkili olduğunu belirtir.



# Ginkgo glikozitleri

- Ginkgo biloba extresi demans ve alzheimer hastalığı için yoğun olarak incelenmiş, bu olgularda yararlı olduğu belirlenmiştir
- Extrenin kronik halde kullanımını sonunda kısa süreli hafızayı olumlu yönde etkilediğine dair bulgular bulunmuştur
- Trombosit aktive edici faktör antagonistidir, kanın akış özelliğini düzelterek dolaşımın sağlıklı olmasını sağlar, vücudun uç noktalarına kadar kanın düzgün biçimde gitmesini sağlayarak beynin yeterince kanlanmasını sağlar