

Vasküler Demanstan Korunma ve Tedavi[#]

Doç. Dr. Ayşe BİNGÖL*

Günümüzde demansın en sık rastlanan formunun Alzheimer hastalığı (AH) olduğu kabul edilmektedir. Vasküler demans (VaD) ise demans etiyojileri arasında dünyanın pek çok bölgesinde sıklık açısından ikinci sıradadır (Rocca ve ark. 1991). Ama "klasik" AH hastalığındaki vasküler patolojiler (Hofman ve ark. 1997) (Dr. Alzheimer bunların bir kısmını indeks olgusu olan Auguste D'nin beyinde saptamış ve orijinal makalesinde de belirtmiştir) ve serebrovasküler hastalıkla birliktelik gösteren AH (mikst demans) olguları da dikkate alındığında, aslında demansın en sık rastlanan formunun VaD olduğu bile söylenebilir (Hachinski ve ark. 1987). Vasküler nedenlere bağlı hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan ama demans kriterlerini tam sağlamayan hastalar da düşünüldüğünde, vasküler kognitif bozukluk (VKB) terimi vasküler nedenlere bağlı kognitif problemleri olan tüm hastaları kapsamı açısından VaD'den daha iyi bir terim olabilir (Hachinski ve Bowler 1993). Ek olarak, henüz herhangi bir kognitif bozukluğu olmayan ama kendilerini gelecekteki bir VKB'ye yatkın kılan serebral vasküler risk faktörlerini taşıyan, yani "risk altındaki beyin" evresindeki kişiler de vardır. VaD'den korunma söz konusu olduğunda, tüm bu kişiler de dikkate alınmalıdır.

Dejeneratif demanslardan farklı olarak VaD'nin değiştirilebilir risk faktörlerinin olması mümkündür. Bir hastalıktan korunmak ve tedavisini bilmek için en iyi yol o hastalığın risk faktörlerini, doğal seyri ve altında yatan patolojik mekanizmaları bilmekten geçer. Bunun için gerekli bütün süreç hastalığın tanımı ile başlar. VKB'ye bu perspektiften bakıldığında, bazı sorunlar göze çarpar: (Varpetian ve ark. 2002).

Birincisi, VKB kendi başına bir hastalık olmayıp, her biri farklı patolojik mekanizmalara sahip çeşitli alt tipleri kapsayan bir sendromdur. Bu alt tipler, demans başlangıcı ile strok arasındaki zamansal ilişkiye (strokla eş zamanlı, stroktan bir süre sonra [strok sonrası demans] ve belirgin hiç bir strok var olmaksızın), vasküler olayın türüne (hemorajik ve iskemik; iskemik olanlar tıkaçıcı ve hipoperfüzyona bağlı; oklüzif olanlar trombotik ve embolik), lezyonun lokalizasyonuna (kortikal ve subkortikal), etkilenen damarın çapına (büyük ve küçük damar) ve etkilenen damar sayısına (tek [stratejik infarkt demansı] ve birden çok [multi-infarkt demansı]) göre sınıflanabilir (Leys ve ark. 2003).

İkincisi, VaD tanısı için çeşitli klinik kriterler (Diagnostic and Statistical Manual [DSM- IV], International Classification of Diseases [ICD]-10, Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers [ADDTC], National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Associaton

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

[#] Bu derleme, 12-15 Haziran 2003'te Selanik, Yunanistan'da yapılan "The 13th Alzheimer Europe Conference"da "Vascular dementia" konulu seminerde kısaltılmış şekilde sözel olarak sunulmuştur.

Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences [NINDS-AIREN]) olmasına karşın, bunlar birbirlerinden az ya da çok farklılıklar gösterir. Örneğin DSM-IV ve ICD-10 kriterleri VaD tanısı için radyolojik tetkik gerektirmezken, ADDTC beyin görüntülemesinde saptanan beyaz cevher lezyonlarını dikkate almaz ve her birinin duyarlılığı ve özgüllüğü birbirinden farklıdır (Wetterling ve ark. 1996). Tanı kriterlerindeki farklılıklar, VKB'li hastaların çeşitli alt gruplarının kullanılan kritere bağlı olarak dışlanmasına veya kapsanmasına neden olmaktadır.

Üçüncüsü, ne VKB'nin, ne de alt tiplerinin tanımı ve tanı kriterleri konusunda tüm dünyaca fikir birliğine varılmış değildir (Ritchie 2003).

Bir hastalığın doğal seyri izleyebilmek için ilk şart o hastalığın kesin ve net bir tanımının ve tanı kriterlerinin olmasıdır. VKB ve alt tiplerinin tüm dünyada ortak kabul görmüş tek ve net tanımlarının ve tanı kriterlerinin olmaması, bu tabloların doğal seyri konusundaki gözlemleri yorumlamakta zorluk yaratmaktadır. Bir hastalığın doğal seyri iyi bilinmediğinde, o hastalıkla ilişkili risk faktörleri ve tedavi de iyi bilinemez; bu da koruyucu önlemler almayı zorlaştırır. Vasküler olayların demansa yol açabileceği bir asırdan fazla bir süredir kabul gören bir durum olmasına karşın, yukarıda sözü edilen problemler VKB'nin en iyi biçimde nasıl önlenebileceği veya tedavi edilebileceği konularını hala belirsiz kılmaktadır.

İlginçtir ki, VaD demans etiyojileri arasında sıklık açısından ikinci sırada kabul edilmesine karşın, VKB'nin risk faktörleri, doğal seyri, önlenmesi ve tedavisi konusunda doğrudan VKB'yi hedef alarak yapılmış çalışma son derece azdır. VKB'nin doğal seyri ve risk faktörleri konusundaki verilerin çoğu AH veya etiyojik ayırım yapılmaksızın "demans" için planlanmış epidemiyolojik çalışmalar ve araştırmalardan gelmektedir. VKB'nin önlenmesi ve tedavisi konusundaki veriler ise, çok büyük oranda, strokun önlenmesi ve tedavisini değerlendirmek için planlanmış çalışmalardan elde edilmiştir. VKB'yi ve alt tiplerini primer sonuç ölçütleri olarak ele alan büyük ölçekli, toplum tabanlı, randomize, kontrollü epidemiyolojik çalışmalar (RKÇ) ancak çok yakın zamanlarda yapılmaya başlanmıştır ve kesin sonuçlar açısından henüz yeterli birikim bulunmamaktadır (Kaye 2003).

VaD'nin bir çok yönünün net biçimde görülmesini engelleyen bu sorunlara karşın, serebral vasküler bir hastalık ile birlikte kognitif gerileme tablosu içinde olan bir hasta karşısında nöroloğa hem serebral vasküler hastalığı, hem de demansı tedavi etme ve aynı zamanda da ileride gelişebilecek vasküler olaylara karşı önlem alma görevi düşmektedir. Nöroloğun "risk-altındaki beyin" evresinde bulunan, yani serebral vasküler risk faktörlerini taşıyan ama kognitif fonksiyonları henüz sağlam olan bir kişi karşısındaki görevi aslında çok daha önemli bir görev sayılabilir çünkü bu kişiler VKB'den korunma gerekliliği açısından en uygun ve en acil noktada olan kişilerdir.

Vasküler demanstan korunma

VaD veya VKB ile ilişkili risk faktörleri konusunda alınan önlemlerden çoğu, bu risk faktörlerinin serebrovasküler hastalığın risk faktörleri ile aynı oldukları varsayımına dayanmaktadır (Skoog ve ark. 1993). Bu varsayım mantıklı görünmektedir çünkü bazı VaD alt tipleri (örneğin multi-infarakt demans, stratejik infarakt demansı) için strok major bir risk faktörüdür ve aynı mantık yürütme çerçevesinde, stroku önlemek VKB'nin de önlenmesine yardımcı olabilir. Ama bunun kesinlikle böyle olduğunu söyleyebilmek için yeterli kanıt halen yoktur; çünkü bu hipotezi doğrudan test eden epidemiyolojik çalışmalar ve araştırmalar çok azdır (Gorelick 2002). Çok sayıda kişiyi kapsayan, toplum tabanlı, VKB'yi hedef alan prospektif RKÇ'den yeterli bilgi elde edilene dek, tamamiyle yanlış olmayan, ama tamamiyle de doğru olmayabilecek bu varsayım çerçevesinde davranılması gerekecektir.

Yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalar, kişinin orta yaş döneminde mevcut olan kardiyovasküler risk faktörlerinin yaşamın daha ileri döneminde beyin ve kognitif durum üstünde olumsuz etkileri olabileceğine işaret etmektedir (Skoog ve ark. 1993, Launer ve ark. 1995, Gorelick 1999). Örneğin, Swan ve arkadaşları tarafından ikizler üzerinde yapılmış ve bu nedenle "Twin Study" olarak adlandırılan bir çalışmada, orta yaş döneminde uzun süre için devam eden sistolik kan basıncı yüksekliğinin beyaz cevher lezyonları ile lineer bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Swan ve ark. 1998). Dolayısıyla, beyaz cevher lezyonlarının VaD için risk faktörü oldukları düşünülmeye

(de Grot ve ark. 2000), VKB'nin önlenmesi için ideal başlangıç noktası gerçekten de "risk altındaki beyin" evresi gibi görünmektedir ve orta yaş dönemindeki risk faktörlerinin kontrol altına alınması ilerisi için "beyin kurtarıcı" olabilir.

VKB'den primer korunma, tüm toplum ölçeğinde korunma, yüksek risk taşıyan kişiler için korunma ve patolojik sürecin çok erken evresindeki hastalar için korunma gibi çeşitli düzeyler ve ölçeklerde ele alınabilir (Jorm 2003).

Tüm toplum ölçeğinde korunma, toplumu oluşturan bireylerin yaşam ve sağlık standartlarının yükselmesi sonucuna yol açan ilaç dışı önlemleri içerir. Toplumu oluşturan bireylerin bu önlemler konusunda bilinçlenmesi için sağlık çalışanlarının, toplum liderlerinin ve politikacıların sürekli bir çabası gerekir; çünkü bu önlemlerin etkisinin farkedilir hale gelmesi uzun zaman, en az birkaç on yıl alır. Çoğu yaşam tarzı değişikliğine dayanan bu önlemler daha yüksek düzeylerde eğitim, optimal vücut ağırlığını koruma, düzenli fizik egzersiz, sigara içmeme ve aşırı alkol almama, doymamış yağ asitlerini daha fazla içerecek biçimde beslenme ve tuz alımını azaltmayı içerir (Jorm 2003, Kaye 2003). Strok ve VaD insidansının, gelişmiş ülkelerde en az bir kaç dekattan bu yana ve Japonya'da tuz kullanımının ulusal ölçekte azaltılmasını izleyen son on yıl içinde giderek düşüyor olması, strokun ve VaD'nin önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin etkisini destekleyen bulgularlardır (Chandra ve ark. 1987, Leys ve ark. 2003). Bu etkinin, VKB'nin tüm alt tiplerinde aynı kuvvette olup olmadığı konusunda veri yoktur.

Strok, VaD için bir risk faktörüdür (Gorelick ve ark. 1993). Strokun iyi bilinen ve "risk altındaki beyin" ve VKB için de doğrudan veya dolaylı olarak sözü konusu olabilecek risk faktörleri yüksek tansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, karotis arteri stenozu, %45'ten yüksek hematokrit, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi (özellikle düşük dansiteli lipoproteinler için) ve hiperhomosisteinemi.

Sistolik ve diastolik kan basıncında ılımlı artışlar bile strok riskini arttırmaktadır. Hipertansiyonun tedavisi strokun relatif riskini %35-42 oranında azaltır (Sacco ve ark. 1997). Dolayısıyla, VKB'den korunmak için kan basıncının normal sınırlar içine indirilmesi mantıklı görünmektedir; ama rando-

mize, plasebo kontrollü çalışmalar VaD'den korunmada **antihipertansif ilaçların** yeri konusunda çelişkili sonuçlar vermektedir (Prince ve ark. 1996). Bu varsayımı destekleyen çalışmalar mevcut olduğu gibi (Forette ve ark. 1998), her ikisi de Mayıs 2003 tarihinde yayınlanmış çok yeni iki çalışma (SCOPE ve PROGRESS) sözü edilen varsayımı desteklememektedir. SCOPE çalışması 15 ülkeden 70-89 yaşları arasında ve MMSE puanları 24 veya üzerinde olan 4964 kişi üzerinde yapılmış prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmadır (Lithell ve ark. 2003). Bir anjiotensin reseptör blokleri olan kandesartan veya plasebo verilen ve gerektiğinde ikinci bir antihipertansif eklenen hastalar ortalama 3.7 yıl izlenmiştir. Çalışmanın primer sonuç noktaları ölümcül olan veya olmayan strok veya myokard infarktüsüdür, sekonder sonuç ölçütleri ise kognitif fonksiyon (MMSE puanı) ve demanstır. Sonuçta ölümcül olmayan strokta belirgin, myokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölümden ılımlı azalma olmuş ama MMSE puanı her iki grupta da ortalama 0.5 puan kadar düşmüş ve demans insidansı açısından fark görülmemiştir. PROGRESS çalışması daha önce strok veya geçici iskemik atak geçirmiş 6105 hastayı kapsayan prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma olup hastalara plasebo veya bir anjiotensin konvertent enzim inhibitörü olan perindopril ile birlikte indapamid verilmiş ve ortalama 3.9 yıl izlenmişlerdir (Tzourio ve ark. 2003). Çalışmanın primer sonuç ölçütleri kognitif gerileme (MMSE puanında 2 puandan fazla düşüş) veya demanstır. Sonuçta, hasta bir başka strok geçirmezse tedavi alan grup ile plasebo alan grup arasında ne kognitif gerileme, ne de demans insidansı açısından anlamlı fark olmadığı; ama takip sırasında yineleyen stroku olanlarda tedavi almaktaysalar relatif riskin strok sonrası demans için %34 ve strok sonrası kognitif gerileme için %45 azaldığı görülmüştür. Bu çalışmalar strok risk faktörünü ortadan kaldırmanın VKB için aynı sonuca yol açmayabileceğinin, dolayısıyla da strok risk faktörleri ile VKB risk faktörlerinin tamamen aynı olduğunu varsaymanın yanlış olabileceğini gösteren örneklerdir. VKB'nin önlenmesinde belirli bir grup antihipertansifin daha uygun olup olmadığı sorusunun cevabı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Öte yandan, başlamış durumdaki VKB'de kan basıncını çok fazla düşürmemeye de dikkat edilmelidir; çünkü bazı VKB alt tiplerinde (örneğin hemodinamik VKB) düşük kan basıncı da bir risk faktörüdür ve VaD'de sık rastlanan bir bulgu olan ılımlı hipertansiyon bir kompanzasyon mekanizması da olabilir. Kan basıncının düzenlenmesinde hedef normal aralığın üst sınırları (sistolik için 135-150 mmHg ve diastolik için 70-90 mmHg) olabilir; ayrıca postural hipotansiyon oluşmaması açısından dikkatli davranılmalıdır (Meyer ve ark. 1986, de Leeuw ve ark. 1999, Kaye 2003).

Antiagregan ilaçlar iskemik stroklu hastalarda ilerideki vasküler olayları önleme açısından iyi bilinen sekonder koruyucu ajanlardır ama primer korunmada pek yararları yoktur. Stroklu hastalarda, yineleyen ölümcül olmayan strok riskini üçte bir oranında azaltırlar. Stroktan sekonder korunma, VKB açısından primer korunma anlamına gelebilir; ama bu konuda RKÇ ile elde edilmiş kesin kanıtlar henüz yoktur. Antiagregan ilaçlar içinde en ucuzu olan asetil salisilik asit preparatlarının düşük dozda (75-150 mg/gün) kullanımı, hem daha yüksek dozları kadar etkin görünmektedir, hem de yan etkiler daha azdır. Peptik ülserli hastalarda proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanılabilir. Eğer hasta asetil salisilik asidi tolere edemez veya yeterli cevap vermezse, klopidogrel (75 mg/gün), dipridamol (400 mg/gün) veya asetil salisilik asit (50 mg/gün) + dipridamol (400 mg/gün) kombinasyonu düşünülebilir (Jorm 2003, Kaye 2003).

Valvüler olan veya olmayan atrial fibrilasyon (AF) da yaşlılarda strok için major bir risk faktörüdür. Bu tabloda **antikoagülasyon** daha etkin bir tedavi olmasına karşın, INR'nin sıkı biçimde kontrolünü gerektirir ve antiagregan tedaviye oranla daha yüksek kanama riski taşır. Bu nedenle, antikoagülan tedaviye karar verirken her hastanın kendine özgü bireysel özellikleri (özellikle de sık sık düşen demanslı hastalarda) dikkate alınmalıdır ve antiagregan tedaviden yeterince yarar görmeyen hastalarda kullanılması daha uygun olabilir. Eğer AF yüksek ventrikül hızı ise, digoksin, bir beta bloker veya bir kalsiyum antagonistisi ile hız düşürülmelidir (Kaye 2003).

Koroner kalp hastalarında LDL kolesterolü "**statinler**" ile düşürmek strok riskini yaklaşık üçte

bir oranında azaltır. Bu tedavinin VKB riskini azaltacağını ve VaD'de kognitif gerilemeyi yavaşlatacağını varsaymak mantıklı görünmektedir. Ayrıca ileri yaşta başlayan AH riski ile orta yaş dönemindeki yüksek kolesterol düzeyleri arasında korelasyon olduğunu ve statin kullanımının demans riskini azalttığını gösteren veriler bulunmaktadır (Jick ve ark. 2000, Wolozin ve ark. 2000). Ne var ki, bu tedavinin VKB riski üzerindeki etkisi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (Jorm 2003, Kaye 2003).

Karotis arterinde stenoz, iskemik strok için hemodinamik ve/veya embolik mekanizmalarla bir risk faktörüdür ve belirgin stenozu olan hastalarda **karotis endarterektomisi** endikasyonu vardır. Bu tedavi bazı VKB alt tiplerinde (örneğin büyük damar hastalığı ile birlikte stratejik veya multi-infarkt demans) endike olabilirse de, VKB veya VaD'de kötüleşmeyi önleyip önleyemeyeceği bilinmemektedir. Hemodinamik VaD hastalarında **ekstrakranial-intrakranial karotis arter bypassı** konusunda bir kaç umut verici olgu çalışması bulunmasına karşın (Tatemichi ve ark. 1995) bu konuda daha fazla araştırma yapılmadan son sözün söylenmesi doğru değildir (Kaye 2003).

Homosisteineminin strok riskini arttırdığı ve VaD hastalarında plazma homosistein düzeylerinin yüksek olduğu konusunda bazı çelişkili veriler mevcuttur. Plazma homosistein düzeyleri folat alımı artırılarak düşürülebilir ve **folat** tedavisinin hem strok, hem de VaD insidansını azaltabileceği mantıklı bir varsayım gibi görünmektedir. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak için toplum tabanlı, prospektif RKÇ'lere gereksinim vardır (Jorm 2003).

Damar duvarındaki plak oluşumu içinde inflamatuvar hücrelerin bulunması ve stroku bazı bakteriler ve virüslerle ilişkilendiren bazı kanıtların varlığı, gelecekte strok ve VKB'nin önlenmesinde **antiinflamatuvar** ve **antimikrobik ajanların** kullanımına zemin oluşturabilir (Gorelick 2002).

Ek olarak, stroklu hastalarda hipoksik-iskemik durumlara zemin hazırlayacak tabloların (örneğin kardiyak aritmi, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, nöbetler, pnömoni) tedavisi de çok önemlidir; çünkü hipoksi strok hastalarında demans için önemli bir risk faktörüdür (Moroney ve ark. 1996).

Vasküler demansın tedavisi

Bir hastalığın ideal tedavisi altta yatan patolojik mekanizmaya müdahale eder, hastalığın neden olduğu hasarı düzeltir ve daha ileri komplikasyonların oluşmasını engeller. Bu açıdan bakıldığında, VaD (ya da daha geniş anlamıyla VKB) için ideal bir tedavi henüz yoktur. VKB farklı patolojik mekanizmaları olan çeşitli alt tiplerden oluşan bir sendrom olduğuna göre, zaten standart bir tedaviden söz etmek de mümkün değildir. Bazı yaklaşımlar birden fazla alt tip için uygun olabilirse de, bir alt tipte faydalı olan bir yöntem başka bir alt tipte yarar vermeyebilir.

VKB'nin tedavisinde mortaliteyi azaltma, kognitif bozukluğu iyileştirme veya ilerlememesini sağlama ya da ilerleme hızını yavaşlatma, davranışsal semptomları düzeltme, beyindeki nörotransmitter düzeylerini arttırma ve altta yatan patolojik mekanizmanın yarattığı komplikasyonları azaltma gibi çeşitli stratejilerin tümü de düşünülebilir. VKB'nin tedavisi konusundaki verilerin çoğu strok veya etiyolojik ayırım yapılmaksızın "demans"ın tedavisi için planlanmış çalışmalardan elde edilmiştir. VKB'yi hedef alan, çok sayıda hasta üzerinde yapılmış, prospektif RKÇ'ler tedavi stratejilerinin çoğu için ya yetersiz, ya birbirleriyle çelişkili ya da tamamen yok olduğundan, günümüzde eldeki tedavi ajanların etkinliği konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Aşağıda sözü edilen tedavi seçenekleri bu sınırlılıklar akılda tutularak değerlendirilmelidir.

Yineleyen strok VaD'de mortalitenin en önemli belirleyicisidir; mortalite oranını genel popülasyona oranla 30 kat arttırabilir (Ostbye ve ark. 1999). Beynin vasküler yükünü arttıracığı için kognitif fonksiyonlar ve davranış üzerinde olumsuz etkileri de olacaktır. Dolayısıyla, strok için alınan sekonder önlemler (örneğin yaşam tarzı değişikliği, antihipertansif ve antiagregan tedavi), tüm VaD alt tiplerinde doğrudan bir etkiye sahip olmayabilirlerse de, VaD hastalarında da mutlaka uygulanmalıdır.

Antitrombotik ajanlar:

Bir antitrombotik ajan olan **Asetil salisilik asitin** stroktan sekonder korunmada etkinliği kanıtlanmıştır, VaD'deki kognitif gerileme üzerinde de olumlu etkileri olabilir (Richards ve ark. 1997).

Trifluzal da trombosit agregasyonu inhibitörü olup VaD'de kognitif gerilemenin hızını azaltabilir (Emre 2003).

Kalsiyum kanal blokerleri:

Nimodipin küçük damarlarda, çalma fenomenine yol açmaksızın vazodilatasyon yapar ve depolarize nöronlara kalsiyum girişini azaltır. Subkortikal VaD'de dikkati ve psikomotor performansı arttırdığına dair bulgular vardır; ama multi-infarkt demansta etkisiz gibi görünmektedir (Rockwood ve ark. 2002).

Nikardipinin VaD hastalarında anlamlı bir etkisi gösterilememiştir; ama bazı nöropsikolojik testlerde daha iyi performans eğilimi saptanmıştır (Emre 2003).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri:

Perindopril stroktan sekonder korunmada ve strok sonrası demanstan primer korunmada etkilidir; ama başlamış durumda olan VaD'de etkisiz gibi görünmektedir (Tzourio ve ark. 2003).

Antioksidanlar:

Avrupa'daki bazı ülkelerde AH'nin tedavisi için 1999'da ruhsatlandırılmış ve piyasaya sunulmuş olan **İdebenon**, serebrovasküler hastalık tedavisinde kullanılmakta olduğu Japonya'da plasebo kontrollü çalışmalarda bu konuda etkisinin olmadığını gösterilmesi ile 1998'de piyasadan kaldırılmıştır. Antioksidan özellikleri olan bir benzokinon türevi olup VaD'de kognitif fonksiyonlar ve global olarak fonksiyonel durum üstünde ılımlı bir yararı vardır (Rockwood ve ark. 2002, Hashimoto 2003). Günlük doz 90-360 mg olup ağız yoluyla alınır.

Nootropik ajanlar:

Bir ergo alkaloidi olan **Nisergolin** VaD'de kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üstünde yararlı gibi görünmektedir (Emre 2003, Rockwood ve ark. 2002).

Pirasetam ve **Oksirasetam**'ın ise VaD'de herhangi bir yararı olduğu gösterilememiştir (Rockwood ve ark. 2002).

Hemoreolojik ajanlar:

Buflomedil ve bir ksantin derivesi olan **Pentoksifilin** vazoaktif ve antiagregan özelliklere sahiptir ve eritrositin deforme olabileme yeteneğini arttırır-

lar. VaD'de kognitif fonksiyonlar üzerinde ılımlı bir yararları vardır (Rockwood ve ark. 2002, Flicker 2003).

Asetilkolin esteraz inhibitörleri (AChEİ):

Donepezil AH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, iyi bilinen bir terapötik ajandır. VaD'de de kognitif fonksiyonlar üstünde yararlıdır (Rockwood ve ark. 2002). Günlük doz 5-10 mg olup ağızdan alınır.

Rivastigmin asetil ve bütiril kolinesteraz inhibisyonu yaratan, AH'de davranış, fonksiyon ve kognisyon üzerine etkinliği gösterilmiş bir ilaçtır. Subkortikal VaD'de davranış semptomları üzerine yararlı sonuçları bildirilmiştir (Moretti ve ark. 2001). Günlük doz 6-12 mg olup ağızdan alınır.

Galantamin bir AChEİ olmanın yanı sıra santral nikotinik reseptörleri de düzenler. VaD'de kognitif, fonksiyonel ve davranışsal semptomlar üstünde olumlu etkisi vardır ve global olarak fonksiyonel durumu iyileştirebilir veya stabilize edebilir (Erkinjuntti ve ark. 2002). Günlük doz 16-24 mg olup ağızdan alınır.

NMDA reseptör antagonistleri:

Memantin kompetitif olmayan bir NMDA reseptör antagonistidir. Ağır şiddetteki mikst (AD+VaD) demans hastalarında kognitif fonksiyonlar ve genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkisi vardır ve bağımlılığı azaltmaktadır (Rockwood ve ark. 2002). Günlük doz 20 mg olup ağızdan alınır.

Hormonal tedaviler:

Posatirelin bir TRH analogu olup nörotrofik özelliklere sahiptir ve beyindeki monoaminerjik ve kolinerjik sistemleri modüle eder. Bellek de dahil kognitif fonksiyonlar üstünde yararı vardır. Hastanın ilaç kesildikten dört hafta sonra başlangıç noktasına dönmesi, yararlı etkisinin uzun süreli olduğunu düşündürmektedir (Emre 2003).

Östrojen'in VaD tedavisi için kullanımının herhangi bir yararlı etkisi olmadığı gibi, tromboembolik olayların insidansını artırarak zararı bile olabilir (Massoud 2003).

Birden fazla mekanizma ile etki gösteren ajanlar:

1949'dan beri dünya piyasalarında bulunan

Hiderjin bir ergoloid mesilat bileşimidir. Etkisini vazodilatasyon, metabolik aktivasyon, antioksidasyon yoluyla nöronal koruma ve dopaminerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik fonksiyonu artırarak gösterdiği düşünülmektedir (Schneider ve Olin 1994). VaD'de kognitif fonksiyonlar, davranış ve duygudurum üzerinde ılımlı bir yararı var gibi görünmektedir. Günlük doz 6-12 mg olup ağızdan alınır. Klinik yarar, düzenli kullanım durumunda en az 3-4 hafta sonra farkedilir hale gelir ve kullanım süresinin uzaması ile daha da belirginleşir.

Ginkgo biloba ekstresi (EGb 761) Ginkgo biloba yapraklarından elde edilir ve bitkisel bir ilaç olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır. Trombosit aktivatör faktörü inhibe eder ve antioksidandır. VaD'de genel olarak fonksiyonel durum üzerinde ılımlı bir yararı vardır. Günlük doz, 2 veya 3'e bölünmüş olarak ağızdan alınan 120-240 mg'dır (Oken 2003).

Profentofilin bir gliyal hücre aktivatörü ve selektif adenosin gerilim ve fosfodiesteraz inhibitörü olduğu düşünülen bir ksantin derivativesidir. VaD'de ilerleme hızını azalttığı ve kognitif fonksiyonlar üstünde ılımlı bir yararı olduğu düşünülmektedir (Rockwood ve ark. 2002). Günlük doz, yemeklerden bir saat önce ağızdan alınan 3 x 300 mg'dır. Hastanın ilaç kesildikten sekiz hafta sonra başlangıç noktasına dönmesi, yararlı etkisinin uzun süreli olduğunu düşündürmektedir. Ne yazık ki, ilacın geliştirilme çalışmaları 2000 yılında üretici firma tarafından durdurulmuştur (Qizilbash 2003, Rockwood 2003).

Sulodeksid dermatansulfat ile bir heparin fraksiyonunun bileşimi olup antitrombotik, fibrinolitik, hemoreolojik ve hipolipidemik özelliklere sahiptir. Plazma fibrinojen ve faktör VII-Ag düzeylerini düşürür. VaD'de kognitif fonksiyonlar üzerinde yararı var gibi görünmektedir. Parenteral veya oral olarak kullanılabilir ve yararı tekrarlayan dozlarla birlikte belirginleşir (Emre 2003, Lutsep 2003).

Sitikolin (CDP-kolin), hücre membranının major bir fosfolipid bileşeni olan fosfatidil kolinin sentezi için gerekli olan bir nükleoziddir. Fosfatidil kolinin endojen sentezini arttırdığı, bunun da hasarlı nöronların tamir fonksiyonunu düzelttiği ve özellikle de dopamin olmak üzere bazı nörotransmitterlerin sentezini arttırdığı düşünülmektedir. Özellikle

de kronik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bellek, davranış ve genel olarak fonksiyonel durum üzerinde olumlu etkisi var gibi görünmektedir. Parenteral veya oral olarak kullanılabilir (Fioravanti 2003).

Özetle, henüz tanı kriterleri tam oturmamış olan

VaD veya VKB'nin farklı alt tipleri bildirilmektedir. Bu yüzden tedavi yaklaşımlarının da farklılık göstermesi mümkündür. Bu amaçla şu ana kadar birçok ayrı mekanizma üzerinden etki gösteren ilaçlar denenmiş; ancak yararlarının sınırlı olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Chandra V, Kökmen E, Whisnant J ve ark. (1987) Epidemiology of dementia from cerebral infarction: a population based study. *Neurology*, 37(Suppl 1):279-280.
- de Grot JC, de Leeuw F-E, Oudkerk M ve ark. (2000) Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*, 47:145-151.
- de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M ve ark. (1999) A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol*, 46:827-833.
- Emre M (2003) Drugs in development and experimental approaches. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.453.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S ve ark. (2002) Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet*, 359:1283-1290.
- Fioravanti M (2003) CDP-choline. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.596-599.
- Flicker R (2003) Pentoxifylline. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.600-602.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA ve ark. (1998) Prevention of dementia in randomized double blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352:1347-1351.
- Gorelick PB (1999) Can we save the brain from the ravages of midlife cardiovascular risk factors? *Neurology*, 52:1114-1115.
- Gorelick PB (2002) Prevention. *Vascular Cognitive Impairment*, T Erkinjuntti, S Gauthier (Ed), London, Martin Dunitz, s.571-586.
- Gorelick PB, Brody J, Cohen D ve ark. (1993) Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts: a case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch Neurol*, 50:714-720.
- Hachinski VC, Bowler J (1993) Vascular dementia. *Neurology*, 43:2159-2160.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-araiosis. *Arch Neurol*, 44:21-23.
- Hashimoto K (2003) Idebenone. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.530-535.
- Hofman A, Ott A, Bretler MMB ve ark. (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet*, 349:151-154.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS ve ark. (2000) Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356:1627-1631.
- Jorm AF (2003) Prevention of dementia. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.654-666.
- Kaye J (2003) Introduction. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.589.
- Kaye J (2003) Summary, practical recommendations and conclusion. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.603-605.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H ve ark. (1995) The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*, 274:1846-1851.
- Leys D, Englund E, Erkinjuntti T (2003) Vascular dementia. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.260-287.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I ve ark. (2003) The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 21:875-886.
- Lutsep HL (2003) Antithrombotics. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.590-592.
- Massoud F (2003) Estrogen. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.523-526.
- Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T ve ark. (1986) Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA*, 256:2203-2209.
- Moretti R, Torre P, Antonella RM ve ark. (2001) Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol*, 8:361-362.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW ve ark. (1996) Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke*, 27:1283-1289.
- Oken BS (2003) Ginkgo biloba. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.518-523.

- Ostbye T, Hill G, Steenhuis R (1999) Mortality in elderly Canadians with and without dementia: a 5-year follow-up. *Neurology*, 53:521-526.
- Prince MJ, Bird AS, Blizard RA ve ark. (1996) Is the cognitive function of the older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the medical research council's trial of antihypertension in older adults. *Br Med J*, 312:801-805.
- Qizilbash N (2003) Propentofylline. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.603.
- Richards M, Meade TW, Peart S ve ark. (1997) Is there any evidence for a protective effect of antithrombotic medication on cognitive function in men at risk of cardiovascular disease? Some preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:269-272.
- Ritchie K (2003) Risk factors and mortality. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.240-241.
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C ve ark. (1991) The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980 to 1990 studies. *Ann Neurol*, 30:817-824.
- Rockwood K (2003) Propentofylline. *Evidence-Based Dementia Practice*, 2. Baskı, N Qizilbash, LS Schneider, H Chui ve ark. (Ed), Oxford, Blackwell Science, s.548-553.
- Rockwood K, Gauthier S, Erkinjuntti T (2002) Prevention and treatment of vascular dementia. *Vascular Cognitive Impairment*, T Erkinjuntti, S Gauthier (Ed), London, Martin Dunitz, s.587-595.
- Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP ve ark. (1997) American heart association prevention conference, IV: prevention and rehabilitation of stroke, risk factors. *Stroke*, 28:1507-1517.
- Schneider LS, Olin JT (1994) Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol*, 51:787-798.
- Skoog I, Nilsson L, Pallmertz B ve ark. (1993) A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med*, 328:153-158.
- Swan GE, DeCarli C, Miller BL ve ark. (1998) Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*, 51:986-993.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I ve ark. (1995) Dementia associated with bilateral carotid occlusion: neuropsychological and haemodynamic course after extracranial to intracranial bypass surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58:663-636.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N ve ark. (PROGRESS Collaborative Group) (2003) Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 163:1069-1075.
- Varpetian A, Gonthier R, Chui H (2002) Natural history of vascular dementia. *Vascular Cognitive Impairment*, T Erkinjuntti, S Gauthier (Ed), London, Martin Dunitz, s.541-555.
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ (1996) Comparison of different diagnostic criteria for vesicular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*, 27:30-36.
- Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P ve ark. (2000) Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*, 57:1439-1443.