



## BÖLÜM 37

# Bilişsel Bozukluklarda Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Merve ŞAHİN CAN <sup>1</sup>

### GİRİŞ

Biliş, insan düşüncesinin ve deneyimlerinin arkasındaki süreçlerle ilgilidir. Biliş, “fiziksel ve sosyal dünyayı anlamlandırmak ve onunla etkileşim kurmak, kişinin günlük aktivitelerini yürütmek ve kişinin mesleki yaşamını planlamak ve canlandırmak için bilgiyi tanımlama, seçme, yorumlama, depolama ve kullanma süreci” olarak tanımlanmaktadır. Bilişsel işlev literatüründe, yazarlar genellikle algı, dikkat, bellek, dil, yürütücü işlev (düşünme ve eylemi başlatma, planlama, organize etme, kontrol etme ve değerlendirme) ve psikomotor hız gibi farklı bilişsel alanlara atıfta bulunur. (1, 2).

Günümüzde bilişsel bozulmanın gelişimi için bazı risk faktörleri olduğunu bilinmektedir ve bunlar arasında yaş en büyük risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, fiziksel aktivite, sosyal katılım, eğitim ve entelektüel aktivite, beslenme düzeni bilişsel fonksiyonları koruyan olumlu faktörlerdir. Bilişsel bozukluklar kişilerin ve yakınlarının günlük yaşamını önemli ölçüde etkiler (3). Erken tanı ve müdahale, hastalığın ilerlemesini ve etkisini olumsuz etkileyebilecek eylemlerin engellenmesini kolaylaştırabilir. Demans, yaşlı insanlarda engelliliğin en büyük ne-

denidir ve genellikle bunu izleyen başkalarına bağımlılığın, insanların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde önemli bir olumsuz etkisi olduğu belirtilmiştir (4).

### SINIFLANDIRMA

Bilişsel bozukluklar, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nda (DSM-IV) 'Deliryum, Bunama, Amnestik ve Başka Bilişsel Bozukluklar' bölümünde tanımlanırken, DSM-5 ile 'Nörobilişsel Bozukluklar' başlığı altında sınıflandırılmıştır. Bu başlık altında, Deliryum, Alzheimer hastalığına bağlı, Frontotemporal, Lewy cisimcikli, Damsal , Travmatik beyin hasarına bağlı, Madde/i-laç etkisine bağlı, HIV enfeksiyonuna bağlı, Prion hastalığına bağlı, Parkinson , Huntington hastalığına bağlı, ağır ve hafif nörobilişsel bozukluklar tanımlanmıştır.

Demansın en yaygın şekli Alzheimer Hastalığı'dır. Vasküler demans ikinci en yaygın hastalıktır. Miks tip demans, Alzheimer Hastalığı ve Vasküler demansın bir kombinasyonunu ifade eder ve özellikle yaşlı insanlar arasında yaygındır. Diğer sık demans türleri arasında Lewy demansı ve Fronto-temporal demans ön plana çıkar (5).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, mervesahin86@hotmail.com

da, yüksek doz simvastatin (günlük 80 mg) plasebodan üstün gelmemiştir (55).

Statin kullanımı kılavuzlarda önerilmezken deksmedetomidin özellikle ajitasyon nedenli ekstübasyonun engellendiği durumlarda kullanılmasına yönelik öneriler yapılmaktadır. Fakat entübe olmayan hastalarda kullanımına yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (56,57,58).

Melatonin ve melatonin reseptör agonisti ramelteon da deliryum tedavisinde değerlendirilmiştir (özellikle uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması nedeni ile), ancak bugüne kadar bu ajanların klinik uygulamada kullanımını destekleyen tutarlı bir kanıt ortaya çıkmamıştır (59).

Klonidinle yapılan bir çalışmada da deliryumda güvenli fakat tedavide güçlü bir etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (60).

## SONUÇ

Alzheimer tedavisi için geliştirilen ilaçların kronolojisi 1998 – 2010 yılları bu moleküllerin geliştirildiği dönem olduğundan yapılan klinik çalışmalar ve tedavi ilaçlarının endikasyon ve Faz III çalışmaları da çoğunlukla bu döneme aittir.

Özet olarak, bugüne kadar herhangi bir farmasötik bileşenle yapılan klinik çalışma, hafif bilişsel bozukluktan demans ve Alzheimer Hastalığına geçişte etkin olduğuna dair bir kanıt yayınlamamıştır. Bu nedenle, hastalık modifikasyonu için en umut verici hedef olarak tek bir moleküler olaya odaklanmak için genel strateji yeniden düşünülmelidir. Alzheimer Hastalığı gibi çok faktörlü bir klinik patoloji için, hafif bilişsel bozukluk aşamasında bir müdahale daha rasyonel bir seçim olabilir. Semptomatik farmakolojik tedaviye ek olarak beslenme değişiklikleri, zihinsel, fiziksel ve sosyal aktivite dahil yaşam tarzı değişikliklerini içeren davranışçı tedaviler de düşünülmelidir.

Deliryum tedavisinde ise, farmakolojik tedavinin uzun vadeli bilişsel ve fonksiyonel sonuçlarına etkisini değerlendiren ve valproik asit gibi sadece küçük çalışmalarda yer alan ajanların , prospektif

randomize çalışmalarda kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan ileriki çalışmalara ihtiyacımız vardır.

## KAYNAKLAR

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3): 263-269.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3): 270-279.
3. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3): 280-292.
4. Petersen RC. Clinical practice: mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2227-2234.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. (DSM-5) Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2010; 9(11):1118-1127.
7. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 2008;148(6):427-434.
8. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, et al. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(8):1424-1433.
9. Richards SS, Sweet RA, Dementia. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Ed 2009, Wolters Kluwer/Lippincott
10. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699.
11. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5): 529-537.
12. McCarten JR. Clinical evaluation of early cognitive symptoms. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4): 791-807.
13. Galvin JE, Roe CM, Powlishta KK, et al. The AD8: a brief informant interview to detect dementia. *Neurology.* 2005;65(4):559-564.
14. Brown PJ, Devanand DP, Liu X, Caccappolo E; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impair-

- ment and mild Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):617-626.
15. Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(4): 348-353.
  16. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1355-1365.
  17. Small GW, Bookheimer SY, Thompson PM, et al. Current and future uses of neuroimaging for cognitively impaired patients. *Lancet Neurol*. 2008;7(2):161-172.
  18. Petersen RC, Trojanowski JQ. Use of Alzheimer disease biomarkers. *JAMA*. 2009;302(4):436-437.
  19. Barnes DE, Yaffe K, Belfor N, et al. Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):205-210.
  20. Karakaya T, Fußer F, Schröder J, Pantel J. Pharmacological treatment of mild cognitive impairment as a prodromal syndrome of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2013; 11(1):102-108.
  21. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo Biloba special extract EGb 761(R) Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neurosci Med*. 2011; 2(1):48-56.
  22. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013; 203(3):255-264.
  23. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, Xu Y, Murthy AK. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009; 72(18):1555-1561.
  24. Dubois B, Chupin M, Hampel H, Lista S, Cavado E, Croisile B, Louis Tisserand G, Touchon J, Bonafe A, Ousset PJ, et al. Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(9):1041-1049.
  25. Salloway S, Ferris S, Kluger A, Goldman R, Griesing T, Kumar D, Richardson S. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2004; 63(4):651-657.
  26. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004; 256(3):240-246.
  27. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(6):501-512.
  28. Peters O, Lorenz D, Fesche A, Schmidtke K, Hull M, Pernecky R, Ruther E, Moller HJ, Jessen F, Maier W, et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J Nutr Health Aging*. 2012; 16(6):544-548.
  29. Wang Y, Yan T, Lu H, Yin W, Lin B, Fan W, Zhang X, Fernandez-Funez P. Lessons from Anti-Amyloid-beta immunotherapies in Alzheimer disease: aiming at a moving target. *Neurodegener Dis*. 2017; 17(6):242-250.
  30. Morris GP, Clark IA, Vissel B. 2018. Questions concerning the role of amyloid-b in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018; 136(5): 663-689.
  31. Ihl R, Frolich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011; 12(1):2-32.
  32. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761\* on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018; 30(3):285-293.
  33. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD001190.
  34. Ma Y, Ji J, Li G, Yang S, Pan S. Effects of donepezil on cognitive functions and the expression level of  $\beta$ -amyloid in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1875-1878.
  35. Li N, Wang J, Ma J, et al. Neuroprotective Effects of Cistanches Herba Therapy on Patients with Moderate Alzheimer's Disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:103985:1-12.
  36. Nguyen K, Hoffman H, Chakkamparambil B, Grossberg GT. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2021 Feb;11(1):35-48.
  37. Gupta P, Tiwari S, Singh A, Pal A, Mishra A, Singh S. Rivastigmine attenuates the Alzheimer's disease related protein degradation and apoptotic neuronal death signalling. *Biochem J*. 2021 Apr 16;478(7):1435-1451.
  38. Lin Y, Chou M, Wu S, Yang Y. Galantamine plasma concentration and cognitive response in Alzheimer's disease. *PeerJ*. 2019 May 2;7:e6887.
  39. Vishwas S, Awasthi A, Corrie L, Singh SK, Gulati M. Multiple target-based combination therapy of galantamine, memantine and lycopene for the possible treatment of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:109879.
  40. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2018; 17(10):1053-1061.
  41. Koola MM. Galantamine-Memantine combination in the treatment of Alzheimer's disease and beyond. *Psychiatry Res*. 2020;293:113409.
  42. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01831.
  43. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Prings-

- heim T, Day GS, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2018; 90(3): 126–135.
44. Lopez Trigo JA. Consensus document. Mild cognitive impairment. Detection and management. A public health challenge. [Spanish]. *Revista Espanola de Geriatria Gerontologia*. 2017; 52(1):1–2.
  45. Duning T, Ilting-Reuke K, Beckhuis M, Oswald D. Postoperative delirium - treatment and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(1):27–32.
  46. Iglseider B, Frühwald T, Jagsch C. Delirium in geriatric patients. *Wien Med Wochenschr*. 2022; 172(5-6):114–121.
  47. Marcantonio ER. Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med*. 2017; 12;377(15):1456–1466.
  48. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1089–1103.
  49. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ et al (2018) Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. *N Engl J Med* 379(26):2506–2516
  50. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults—a systematic evidence review. *J Gen Intern Med*. 2009;(24):848–53
  51. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP white paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;(33):957–70.
  52. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa SA, et al. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD6379
  53. Wada K, Morita Y, Iwamoto T, et al. First- and second-line pharmacological treatment for delirium in general hospital setting-retrospective analysis. *Asian J Psychiatry*. 2018;(32):50–3
  54. Maeda I, Inoue S, Uemura K, et al. Low-dose trazodone for delirium in patients with cancer who received specialist palliative care: a multicenter prospective study. *J Palliat Med*. 2021;(24):914–8.
  55. Page VJ, Casarin A, Ely EW, Zhao XB, McDowell C, Murphy L, McAuley DF. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):727–737
  56. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46(9):e825–e873
  57. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bershten A, Cheung B, Davies A, Delaney A, Ghosh A, van Haren F et al Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315(14):1460–1468
  58. Kappenschneider T, Meyer M, Maderbacher G, et al. Delir - eine interdisziplinäre Herausforderung [Delirium-an interdisciplinary challenge]. *Orthopade*. 2022;51(2):106–115. doi:10.1007/s00132-021-04209-2.
  59. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al. Delirium [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):90.
  60. Hov KR et al. The Oslo Study of Clonidine in Elderly Patients with Delirium; LUCID: a randomised placebo-controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry* 2019; (34):974–981.