

Dr. Pervin K. İŞERİ
Dr. Hüsnü EFENDİ

**ALZHEIMER HASTALIĞI'NDA
DONEPEZİL VE RİVASTİGMİN'İN
ETKİNLİĞİ VE GÜVENİRLİĞİ**

**EFFIACY AND SAFETY OF DONEPEZİL
AND RIVASTIGMINE İN ALZHEIMER'S
DISEASE**

ÖZ

Son on yıl içinde Alzheimer Hastalığı'nın tedavisindeki en önemli klinik başarılarından biri kolinerjik çalışmalarla ilgilidir. Semptomların iyileşmesinde etkili kolinerjik ajanlar asetilkolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçların klinik etkinliği ve hastalığın prognozuna etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalar sonucu pek çok veri elde edilmiştir. Ancak rivastigmin ve donepezilin bilişsel ve fonksiyonel kaybı yavaşlatmalarına yönelik karşılaştırmalı çalışmalar henüz azdır. Bu çalışmada amacımız, bu iki ilacın klinik pratikte bilişsel ve fonksiyonel etkilerini karşılaştırmaktır. Çalışmaya Alzheimer hastalığı tanısı almış 40 hasta dahil edildi. Donepezil ve rivastigminin bu hastalardaki bilişsel fonksiyonlara etkisi altı ay süre ile izlendi. Rivastigminin günlük yaşam aktivitelerinde donepezile, donepezilin ise daha az yan etki oluşturma konusunda rivastigmine üstün olduğu sonucu elde edildi.

Anahtar sözcükler: Donepezil, Rivastigmin, Alzheimer hastalığı.

ABSTRACT

In the last decade, the most important clinical success in the treatment of Alzheimer's disease were related with the cholinergic studies. The cholinergic agents that are effective on the improvement of the symptoms were mainly acetylcholine esterase inhibitors. Many data was collected in the correlative studies of these drugs in terms of the prognosis and clinical effectiveness. However, there are few comparative studies on the effects of rivastigmine and donepezil about slowing down the loss of cognitive and functional capabilities. In this particular study, our purpose was to compare the cognitive and functional effects of these two drugs in clinical practice. 40 patients with Alzheimer's disease were included in the study. Clinical responses of donepezil and rivastigmine were observed in six months period. Cognitive functions and daily activities were evaluated with some tests.

In conclusion, Rivastigmine was better in daily activities, whereas, donepezil had less side-effects.

Keywords: Donepezil, Rivastigmine, Alzheimer's disease.

Geliş: 12.11.2003

Kabul: 10.12.2003

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD,

İletişim: Dr. Yrd. Doç. Dr. Pervin K. İŞERİ, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Derince/KOCAELİ
GSM:0532- 500 07 66 • E-mail : metei@superonline.com

GİRİŞ

Demans bilişsel ve entellektüel işlevlerde azalma sonucu; bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi işlevlerde bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Demansla ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlıdır. Yaşta-ki ilerleme ile demans görülme sıklığının her 5.1 yılda iki katına çıktığı gözlenmiştir. 65 yaş üzerindeki kişilerin % 5'inde demansiyel belirtiler izlenir, bu oran 80 yaş civarında % 20'ye ulaşır (1).

Hastalığın tedavisi konusunda son on yıl içerisinde kaydedilen önemli klinik başarıları Alzheimer Hastalığı (AH)'ndaki kolinerjik çalışmalarla ilgilidir. AH'da kolinerjik transmisyonu güçlendirmeye yönelik bazı yaklaşımlar üzerinde durulmuştur. Ancak şimdiye kadar bu hastalığın semptomları üzerinde etkinlik gösteren kolinerjik ajanlar, yalnızca asetilkolinesteraz inhibitörleridir (AChEI). AChE'nin primer etki mekanizması ortama salınan asetilkolinin yıkımının önlenmesine ve böylece intrasinaptik asetilkolin miktarının artırılmasına dayanmaktadır (2). Bunlar içinde takrin ve fizostigmin içeren I. kuşak kolinesteraz inhibitörlerinden, donepezil, rivastigmin, metrifonat gibi ikinci kuşak AChE'lerine kadar çok sayıda ilaç yer almaktadır (3). Hastalığın prognozuna ve klinik etkinliğe yönelik çalışmalarda oldukça fazla sayıda veri elde edilmiştir. Ancak Rivastigmin ve Donepezilin, AH'da izlenen bilişsel ve işlevsel yetilerdeki kaybın yavaşlatılmasında ya da durdurulmasındaki karşılaştırmalı etkileri konusunda çok az sayıda çalışma vardır (4). Çalışmamızda bu iki ilacın klinik pratikte bilişsel ve işlevsel fonksiyonlara etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleme amaçlanmış ve bu konudaki bilgilere katkı sağlanmaya çalışılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Demans polikliniğince izlenen, 48-86 yaş arası 48 hasta alındı. Bu hastalardan 2'si tedaviyi tolere edemediği için, diğer 6'sı ise çeşitli nedenlerden çalışmayı sürdürmedi. Çalışma 40 hasta ile tamamlandı. Bu olguların 24'ü kadın (%60), 16'sı erkek (%40) idi. Çalışmaya katılan hastalar eğitim süreleri açısından 3 gruba ayrıldı. Bunlardan 13'ü (%32.5) sadece okur-yazar/egitimsizken, 15'inin (% 37.5) 5 yıllık, 12'sinin (%30) 5 yıldan uzun eğitim süreleri vardı. Olguların polikliniğe başvurdıkları sırada, AH'nı diğer demans nedenlerinden ayırmak için rutin biyokimya, hemogram değerleri, tiroid fonksiyon testleri, sifiliz ve HIV testleri, serum vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri incelendi. Patolojik değerleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kranial görüntüleme yöntemleri ile (kranial manyetik rezonans görüntüleme) AH dışında demansa neden olabilecek diğer patolojiler dışlandı. Geçirilmiş enfarkt ya da kanama, multipl enfarktlar, belirgin frontotemporal atrofi, karaciğer ve renal yetmezliği olan olgular, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan olgular, 40 yaş ve altında olanlar, menapoz sonrası herhangi bir östrojen replasman tedavisi alan hastalar, minimal durum ölçeği (MMSE) sonuçları 13'ün altında olan olgular, öyküsünde Parkinson hastalığı, inme, majör depresyon, epileptik nöbet ve kafa travması hikayesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

NINCDS-ADRDA tanı kriterlerine göre, olası AH tanısı alan hastalarla polikliniğe ilk başvurularında, 3. ve 6. aylarda olmak üzere en az 3 kez görüldü. Her görüşmede hastalara, Mini Mental Durum Ölçeği (MMSE), Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA), Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA), Fiziksel Öz Bakım Ölçeği (PSMS), Global Bozulma Ölçeği (GDS), Klinik Demans Evreleme Ölçeği (CDR) uygulandı.

İlk görüşmeden sonra hastalara rastgele 5 mg/gün donepezil, 3 mg/gün rivastigmin başlandı. Her iki grupta 20'şer hasta olacak şekilde hastalar gruplandırıldı. Donepezil başlanan gruptaki hastaların ilaç dozları 1 ay sonra 10 mg/güne çıkarıldı. Bu doz aralığını tolere edemeyen olgularda ilk doza geri dönülerek tedaviye devam edildi. Rivastigmin alan grupta ise ilaç dozları 15 gün ara ile artırıldı ancak tolere edemeyen hastalarda bir süre daha, son doz aralığında devam edildi. Bu 15 günlük süre uzatılarak hastaların tolere edebilecekleri son doz aralığına çıkılmaya çalışıldı. Bu grupta ilaç doz aralığı 6-12 mg olarak belirlendi. Hastalar ilk görüşmeden sonra 3. ve 6. aylarda tekrar görülerek ilk görüşmede uygulanan testler tekrarlandı. Çalışma süresince asetilkolinesteraz inhibitörleri dışında demansa ya da depresyona yönelik ya da bu ilaçların yan etkilerini azaltmak amacıyla herhangi bir ek tedavi yapılmadı.

Hastaların bilişsel ve entellektüel işlevlerinde azalma sonucu bellek, konuşma, algılama, hesaplama, yargılama, soyut düşünme ve problem çözme gibi davranış ve bilişsel fonksiyonları 6 ayı test ile 3 kez değerlendirildi. Her iki tedavi grubunda istatistiksel yöntemler, başlangıçta, 3. ve 6. aylardaki test sonuçları parametrik test koşullarının yerine geldiği durumlarda Repeated Measures ANOVA kullanılarak, parametrik koşulların yerine gelmediği koşullarda Friedman testi kullanılarak yapıldı. Yan etkilerden bulantının görülme oranlarının istatistiksel analizi için Pearson Chi-Square testi kullanılırken, diğer yan etkilerin görülme sıklığının istatistiksel analizinin değerlendirilmesinde ise Fisher's Exact test uygulandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya hafif ve orta derecede muhtemel AH olan 48-86 yaşları arasında 24 kadın (% 60), 16 erkek (%40), toplam 40 hasta katıldı. 20 hastaya rivastigmin, 20 hastaya da donepezil başlandı. Rivastigmin alan grupta olguların % 75'i kadın (n=15), % 25'i erkek (n=5) idi. Donepezil alan grupta olguların % 45'i kadın (n=9), %55'i erkek (n=1) idi. Her iki grubun cinsiyet dağılımları benzerdi (p>0,05).

Rivastigmin alan grupta yaş ortalaması (68 ± 8,5), donepezil alan grubun ise (71,9±7,0) idi. Çalışmayı etkileyeceğinden her iki grubun eğitim süresi incelendiğinde rivastigmin alanların eğitim süreleri (6,6 ±4,2 yıl), donepezil alanların (5,1±4,3 yıl) olarak bulundu.

Her iki gruptaki olguların MMSE skorları, Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYAÖ), Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYAÖ), Fiziksel Öz Bakım Ölçeği (PSMS), Global Bozulma Ölçeği (GDS), Klinik Demans Evreleme Ölçeği (CDR) skorları, polikliniğe başvurdularında ve daha sonra 3. ve 6. aylarda 3 kez değerlendirildi (Tablo 1,2,3).

Sonuçta donepezil kullananlarda 6. aydaki MMSE ve EGYAÖ değerlerinde başlangıç değerlerine göre kötüleşme bulunurken (p< 0,05) (p< 0,05), GYA, PSMS, GDS, CDR skorlarında anlamlı fark bulunmadı. Rivastigmin grubunda ise tüm ölçeklerde istatistiksel olarak değişiklik gözlenmedi.

Asetilkolinesteraz enzim inhibitörlerinin en sık yaptıkları yan etkiler 3. ve 6. aylarda her iki grupta değerlendirildi ve görülme sıklıkları iki grup arasında karşılaştırıldı. Rivastigmin alan grupta bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler donepezil alan gruptan daha fazla görülürken, halüsinasyon gibi diğer sistem bulguları donepezil alan grupta anlamlı derecede daha sık gözlemlendi. İştahsızlık, huzursuzluk, kas krampı, diyare gibi yan etkilerde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0,05).

Tablo 1. Rivastigmin ve donepezil alan hastalarda başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki MMSE değerleri

	Rivastigmin Ortalama	Standart sapma	Donepezil Ortalama	Standart sapma
MMSE _{başlangıç}	19,7	4,3	19,6	4,2
MMSE _{3. ay}	20,1	4,8	18,9	4,8
MMSE _{6. ay}	20,0	4,3	17,9	5,2

(MMSE):Mini Mental Durum Ölçeği

Tablo 2. Rivastigmin ve donepezil alan hastalarda saptanan GYAÖ ve EGYAÖ değerleri

	Rivastigmin Ortalama	Donepezil Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
GYAÖ _{başlangıç}	1,90	2,36	2,7	3,60
GYAÖ _{3. ay}	1,95	2,70	3,0	3,70
GYAÖ _{6. ay}	1,95	2,52	3,2	3,91
EGYAÖ _{başlangıç}	5,5	5,1	4,9	4,7
EGYAÖ _{3. ay}	5,2	5,2	5,6	5,2
EGYAÖ _{6. ay}	5,2	5,4	6,3	5,5

(GYAÖ):Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

(EGYA):Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Tablo 3. Rivastigmin ve donepezil alan hastalarda elde edilen PSMS, GDS, CDR skorları

	Rivastigmin Ortalama	Donepezil Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
PSMS _{başlangıç}	7,7	2,8	8,6	4,1
PSMS _{3. ay}	7,9	3,1	9,2	4,8
PSMS _{6. ay}	7,9	3,0	9,4	5,3
GDS _{başlangıç}	3,20	1,28	3,20	1,47
GDS _{3. ay}	3,25	1,29	3,35	1,59
GDS _{6. ay}	3,20	1,32	3,50	1,79
CDR _{başlangıç}	1,00	0,62	0,95	0,72
CDR _{3. ay}	1,05	0,80	1,05	0,80
CDR _{6. ay}	1,10	0,83	1,10	0,83

(PSMS):Fiziksel Öz Bakım Ölçeği

(GDS):Global Bozulma Ölçeği

(CDR):Klinik Demans Evreleme Ölçeği

TARTIŞMA

AH'na neden olan faktörler kesin olarak bilinemediği için, hastalığı önleyici tedaviler henüz bulunamamıştır. Ancak hastalığı yavaşlatıcı ya da progresyonu geciktirici semptomatik tedaviler denenmektedir (5). AH'daki kolinerjik fonksiyonlardaki ciddi kayıp 1970'lerin ortalarında, hemen hemen aynı dönemde, Davies ve Maloney, Perry ve arkadaşları ve Bowen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (6). AH'daki kolinerjik anormalliklerin tanımlanmasından sonra hastalığın kliniğinde görülen bilişsel fonksiyon kaybı 'kolinerjik hipotez' ile açıklanmıştır (6). Bu hipotezi denemek için Ach prekürsörlerinin, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (AChEI), muskarinik ve nikotinik agonistlerin kullanımı gibi bazı tedavi yaklaşımları denenmiştir (7). Şimdiye kadarki tedavi yaklaşımları arasında gelişimin en yüksek noktasına varmış ve en fazla başarı göstermiş olan asetilkolinesteraz inhibitörüdür (AChEI). Bunlar içinde takrin ve fizostigmini içeren 1. kuşak kolinerjik inhibitörlerinden, donepezil, rivastigmin, metrifonat gibi ikinci kuşak AChEI'lerine kadar çok sayıda ilaç yer al-

maktadır (8). Birinci kuşak AChEI'leri yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır. Bu çalışmada 2. kuşak AChEI'lerinden olan Rivastigmin ve Donepezilin klinik etkinliğinin karşılaştırılması sonuçları değerlendirilmiştir.

AH'nın gidişinin ilerleyici özellik göstermesi nedeniyle semptomatik de olsa ilaç tedavisinin plasebo yerine kontrollü çalışmalarda kullanılması etik açıdan daha doğru olacaktır. Bu nedenle plasebo kontrollü bir çalışma yerine toplam 40 hastanın katıldığı, yarısına rivastigmin ve diğer yarısına da donepezil verilerek yapılan aktif kontrollü bir çalışma düzenlemeyi etik açıdan daha uygun bulduk.

Çalışmada, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için uluslararası kullanılan ölçütler kabul edildi. Biz çalışmamızda hastaların tedavi altındaki klinik progresyonlarını değerlendirmek için bilişsel fonksiyonlar, fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktiviteleri, davranışsal semptomlar ve klinisyen tarafından yapılan global değerlendirmeyi içeren 4 farklı alanı kapsayan uluslararası kabul görmüş 6 test uyguladık.

Hastaların bilişsel fonksiyonlarını ve demansın evrenlenmesi için değerlendirmeye yönelik MMSE, CDR, GDS kullanıldı. Aslında bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan testler MMSE ve ADAS-cog'dur (9). MMSE asıl tanı koymaktan çok bilişsel yıkımdaki değişiklikleri izlemek için kullanılmaktadır (10). Biz çalışmaya MMSE değerlerine göre orta ve hafif demans olgularını dahil ederek MMSE testini hem demansı de-recelendirmek için hem de klinik takip için kullandık. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için ve ilaç çalışmalarında daha çok tercih edilen ADAS-cog testinin uygulanabilmesi için hastaların eğitim düzeyleri en az 6 yıl olmalıdır (11). Türkiye'deki 60 yaş ve üzerindeki insanların eğitim düzeyleri de göz önünde bulundurulursa çalışmaya eğitim düzeyleri düşük hastaları da almayı homojen bir popülasyon oluşturma açısından uygun bulduk. Bu yüzden çalışmamızda MMSE, uygulama kolaylığı, eğitimsizler için ayrı bir modifiye edilmiş formu olması ve daha kolay anlaşılır olması nedeniyle ADAS-cog'a tercih edilmiştir.

Hastaların MMSE değerlerinde rivastigmin alan grupta başlangıca göre 6 ay sonra, 0,3 puan düzelmeye, donepezil alan grupta ortalama 1,7 puan kötüleşme izlendi. Rivastigmin alan gruptaki başlangıca göre 6. aydaki MMSE değerleri ile donepezil alan grubun başlangıca göre 6. aydaki MMSE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$). Bazı çalışmalarda tedavi olmayan olgularda MMSE'deki kötüleşme yıllık 3 puan olarak belirtilirken diğer bazı yayınlarda bu değer 4,5 ile 1,8 arasında değişmektedir (12). Donepezil ve plasebo karşılaştırmalı klinik çalışmalarda MMSE skorları plaseboya üstün bulunmuştur. 12 haftalık bir çalışmada MMSE skorlarında plasebo farkı donepezil alan grupta 1.73 puan, 15 haftalık bir çalışmada 0.99 puan, 24 haftalık bir çalışmada ise 1.36 puan iyileşme göstermiştir (13). 26 haftalık rivastigmin ve plasebo karşılaştırmalı çalışmalarda ise plasebo farkı 1.19-2,5 puan olarak bildirilmiştir (14). Bu plaseboyla karşılaştırmalı çalışmalarda rivastigmin donepezile oranla MMSE skorlarının iyileşmesinde daha etkili bulunmuştur. 6 aylık çalışma süresince rivastigmin alan grupta MMSE skorlarında iyilik, donepezil grubunda ise hafif bir kötüleşme plaseboya üstündür. Bizim çalışmamızda da rivastigmin grubunun donepezil grubuna bilişsel fonksiyonlar yönünden düzelmeye açısından üstün olduğu gözlemlendi.

AH'nın kliniğinde sadece bilişsel fonksiyonlarda bozulma olmadığı, kişinin yaşam kalitesinin de etkilendiği bilinmektedir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri bazı özel ölçeklerle değerlendirilmelidir. Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ölçekleri toplum içinde bağımsız bir birey olarak var olabilmeyi ve kişinin kendi kendisine bakabilmesini sağlayan bir dizi temel ve karmaşık aktiviteyi ölçmekte kullanılır. Bu aktiviteler genellikle iki kategoride değerlendirilir (15);

- 1) Yemek yemek, giyinmek ve temizlenmek gibi en temel kişisel aktiviteleri kapsayan fiziksel ya da temel GYA'leri,
- 2) Parayla ilgili sorumlulukları yerine getirmek, alışveriş yapmak ve telefon kullanmak gibi gelişmiş ve bir enstrümanla ilgili GYA'leri.

Çalışmaya katılan AH'nın fonksiyonel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerini ilk görüşmede ve daha sonra 3. ve 6. aylarda olmak üzere çalışmaya katıldıkları süre içinde 3 kez günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ölçeği ve fiziksel öz bakım ölçeği ile izledik. Rivastigmin alan grupta GYA ölçeği ile yapılan değerlendirmede başlangıç ve 6. ay arasında 0,05 puanlık kötüleşme izlendi. Donepezil alan grupta ise bu fark 0,5 puanlık kötüleşmeyi gösteriyordu. Her iki grup arasında

ise GYA ölçeği ile değerlendirilen fonksiyonlarda belirgin bir fark bulunmadı. Hem rivastigminin hem de donepezilin GYA değerlendirmesinde literatürde plaseboya üstün oldukları bildirilmiştir (16).

GYA ölçeğinde elde edilen sonuçlar EGYA ölçeği ile yapılan incelemeyle korele bulunmadı. EGYA ölçeğinde başlangıç ve 6. ay değerleri arasında rivastigmin alan grupta 0,3 puanlık iyilik görülmürken donepezil alan grupta 2,4 puanlık kötüleşme izlendi. Her iki grup arasında anlamlı fark elde edildi. PSMS'de ise rivastigmin alan grupta 0,2 puan iyilik gözlenirken donepezil alan grupta 0,8 puan kötüleşme izlendi. Her iki grup PSMS değerleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların günlük yaşam fonksiyonlarını ölçtüğümüz bu üç testten GYAÖ ve PSMS değerlerinde iki grup arasında klinik gidiş açısından fark elde edilmezken EGYAÖ'de fark bulunması sosyal açıdan, hasta yakınlarının hastaların enstrümantal fonksiyonlarını onlara zarar geleceği ya da yapamayacakları endişesi ile engellemeleri ile açıklanabilir. Bu yüzden EGYAÖ hasta yakınlarının müdahalesi nedeniyle hastaların gerçek fonksiyonlarını yansıtmamış olabilir. Başka bir görüş de, bilişsel fonksiyonlar ve EGYA'indeki fonksiyonel iyiliğin belki de donepezilin AchE üzerinde nisbeten spesifik inhibisyonuna rağmen, rivastigminin AchE'nin hipokampus ve neokortekste bulunan bir formu için yüksek selektivite göstermesi olabilir (16). Bunun dışında insan beyninde BuChE ve AchE olmak üzere iki ana formda kolinerajeraz olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde AchE aktivitesi normal değerlerin % 15 altına düşer, buna karşın BuChE aktivitesi değişmez, hatta % 20 artış gösterir. Bu artış glial BuChE'nin nöronal AchE aktivitesini kompanse etmek üzere Ach'i hidrolize etmesine neden olabilir. Hem glial hem de nöronlarda bulunan BuChE birikimi göz önüne alındığında bir AchEI'nün AchE'a selektif olmasının bir avantaj oluşturmadığı, aksine her iki enzim inhibisyonu arasında kurulacak iyi bir denge daha yüksek bir terapötik etkinlikle sonuçlandığı söylenebilir (6). Rivastigminin her iki enzimi de inhibe etmesi ve AchE'nin G I formuna yüksek spesifite göstermesi, bilişsel fonksiyonlarda donepezile oranla daha fazla iyilik sağlanmasını açıklayabilir.

Çalışma boyunca hastalığın ne denli ağırlaştığı ve klinik açıdan ne denli anlamlı değişiklikler gözlemlendiği belirlemek için Global Bozulma Ölçeği (GBÖ) ve Klinik Demans Evreleme Ölçümü (CDR) kullanıldı. Bu iki test hastalardan ve bakıcılardan alınan bilgileri ölçmek ve hastadaki demansın genel derecesini puanlamak için seçildi. Overall ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada GDS'nin geçerliliğini destekleyen sonuçlar bildirilmiştir (17). Ayrıca MMSE gibi demansda sık kullanılan diğer testler ile korelesyon gösteren çalışmalar, bu testin geçerliliğini kanıtlamaktadır. CDR'de ise 5 puan üzerinden değerlendirilen 6 bilişsel fonksiyon kategorisini içerir. CDR'deki bozukluk skorları ile psikometrik performans ve histolojik AH bulguları arasındaki ilişkinin gösterilmesi yoluyla CDR'nin geçerliliği de kanıtlanmıştır (18). Biz bu iki değerlendirme ölçeğini birbirlerini ve diğer testleri desteklemeleri nedeniyle birlikte kullandık. Donepezil ile tedavi olan 20 hastanın katıldığı grupta GDS ve CDR skorları başlangıçtaki verilerle 6. aydaki veriler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak değişmemiş bulundu. Aynı sonuçlar rivastigmin alan grup için de geçerliydi. Ancak literatürde her iki ilacın da CDR ve GDS ölçekleri açısından plaseboya üstün olduğu bildirilmiştir (14). Bu bulgularla her iki ilacın da plaseboya üstün oldukları ancak AH'nın klinik gidişinde global değerlendirmede birbirlerine üstünlük taşımadıkları sonucuna varabiliriz. Başlangıç değerlerine göre CDR ve GDS skorlarında anlamlı kötüleşme izlenmemesi AH'nın progresyonunu kısmen önlediğini düşündürmektedir.

Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin yan etki profillerinin beyindeki AchE'nin yanı sıra, periferik kolinesterazların da inhibe edilmesi nedeniyle, bazı ortak yönleri vardır. AchE'nin kullanım sırasında en sık karşılaşılan kolinerjik yan etkiler arasında bulantı, kusma ve diyare yer alır. Literatürde adı geçen AchE'lerinin neredeyse tümü için, yüksek dozlarda bir ya da daha fazla sayıda gastrointestinal yan etki bildirilmiştir (19). Bileşiğe göre daha az ya da daha sık olarak görülen diğer yan etkiler arasında miyalji, kas krampları, karın ağrısı, baş dönmesi, insomni, anoreksi ve yorgunluk bulunmaktadır (20). Bütün bunların yanı sıra bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamikleri de tolerabilitelerini etkilemektedir. Farmakokinetik özellikler AchE'nin toksisitesini etkilemektedir. Karaciğer metabolizması sonucunda toksik metabolitler ortaya çıkarak yan etki profili daha da kötüleşebilir. Bu çalışmada kullanılan donepezil P45Q sistemi tarafından metabolize edilmesine rağmen karaciğer enzimlerinde artışa yol açmaz (8,20). Çalışmada kullanılan diğer ajan, rivastigmin sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmez, metaboliti böbreklerden hızla atılır. Rivastigminin ne metabolizması ne de eliminasyonu karaciğere bağlı olmadığı için ilaçlarla etkileşime girmez (8,20). Farmakodinamiğin de AchE'lerinin yan etki profilinde temel bir önemi vardır. Çünkü istenmeyen kolinerjik yan etkilere yol açan özellik, kolinesterazın kortikal olmayan formlarına karşı gösterdiği afinitedir. Örneğin sinir kas kavşağındaki asimetric AchE'nin inhibe edilmesi, düz kas, kardiyak ve iskelet kası fonksiyonu ile bağlantılı yan etkileri artırabilirken, AchE'nin globuler dimer formu olan G₂'nin inhibisyonu bazı AchE'de gözlenen hematopoetik anormalliklerle ilişkili olabilir (21). Her ne kadar bu ilaçların hepatotoksik ve renal yan etkilerinin olmadığı bildirilmişse de biz çalışmaya, iki ilacın yan etkilerini daha net değerlendirmek için böbrek, hematopoetik ya da karaciğer patolojisi olan olguları kabul etmedik. Donepezil ve rivastigmin için terapötik doz aralığına çıkılmaya çalışıldı (donepezil için 5-10 mg/gün, rivastigmin için 6-12 mg/gün). Bu doz aralığına çıkmak için donepezil için önerilen 4 haftalık süre ve rivastigmin için önerilen 2 haftalık süre önerilmektedir. Bu süreler hasta ilacı tolere edebildiği zaman kadar uzatıldı. Böylece her hastanın tek tek ilaçların maksimum tolere edebildikleri dozdan yararlanması sağlandı.

Hem rivastigmin ile hem de donepezil ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda en sık karşılaşılan yan etkiler gastrointestinal irritasyona bağlı bulgulardır. Rosier ve arkadaşları tarafından yapılan, 725 hastanın katıldığı rivastigmin ve plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada rivastigminin kolinerjik yan etkilerine bağlı bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, ve iştahsızlık en sık görülen yan etkiler olmuştur (22). Bizim çalışmamızda rivastigmin alan grupta bulantı % 60, kusma % 40, % 25 iştahsızlık, % 10 diyare görülmüştür. Bu yan etkilere ek olarak % 10 olguda huzursuzluk da gözlemlendi. Donepezil alan grupta ise olguların %10'unda bulantı, %5'inde kusma, % 5'inde iştahsızlık, % 15'inde diyare, % 5 kas krampi gözlemlendi. Literatürde gözlenen yan etkilerden farklı olarak olguların %15'inde ilaç alımından hemen sonra gözlenen halüsinasyon ve % 10 olguda da huzursuzluk saptandı. Çalışmamız sırasında her iki grupta da en sık görülen yan etki gastrointestinal irritasyon bulguları oldu. Bu bulgular ve literatür bilgileri ışığında rivastigmin alan grupta bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkiler donepezil alan gruptan daha fazla görülürken, halüsinasyon gibi diğer sistem bulguları donepezil alan grupta anlamlı derecede daha sık gözlemlendi. İştahsızlık, huzursuzluk, kas krampi, diyare gibi yan etkilere ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p> 0,05).

Sonuç olarak; rivastigmin kullanan grupta bilişsel fonksiyonların ve enstrümantal yaşam aktivitelerinin donepezil alan gruptan daha iyi korunduğu, yan etkilerin, özellikle gastrointestinal irritasyon bulgularının rivastigmin alan grupta daha belirgin olduğu, ancak günlük yaşam aktiviteleri, mood değişiklikleri ve global değerlendirilmede iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bruns A, Brayne C, Folstein M. MMSE: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Int J Psych Geriatr Prac* 1998; 134: 285-94
2. Bryant J, Cleeg A, Nicholson T, McIntyre L. Clinical and cost effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for AD: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5(1): 1-137
3. Corey-Bloom J, Auand R, Veach J for the ENA 713 Study Group. A randomized trial evaluation the efficacy and safety of ENA 713, a new AchI, in patients with mild and severe AD. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998; 1:55-65.
4. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of AD: The cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996; 47:876-883.
5. Cutler NR, Sramek JJ. AchI'lerinin tolerabilite profilleri: AH'da tedavinin önemli bir bileşeni. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998; 1(Suppl 1): 20-25.
6. Doraiswamy MP, Steffens DC. Combination therapy for early Alzheimer's disease: what are we waiting for? *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(10): 1322-4.
7. Farlow MR, Hake AM. The Affect and metabolism of AchI's. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998; 1(Suppl 1): 2-6.
8. Folstein ME, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12: 189-98.
9. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB. Donepezil therapy in clinical practice. *Arch Neurol* 2000; 57: 94-99.
10. Inestrosa NC, Perelman A. Distribution and anchoring of molecular forms of AchE. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 10:325-329.
11. Mohs RC, Ferris SH. AH'da yanıtın değerlendirilmesi: anlamlı değişiklik nedir? *Int J Geriatr Psychopharm* 1998; 1(Suppl 1): 7-14.
12. Overall JE, Scott J, Rhoades HM, Lesser J. Empirical scaling of the stages of cognitive decline in senile dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 212-220.
13. Richter WR, Farlow MJ, Kuncio GS. Recent advances in the treatment of AD. In: Richter RW(ed). *AD a guide to practical management.* Mosby-year book, inc. London, 1994. pp: 127-128.
14. Rogers SL, Friedhoff LT and donepezil study group. The efficacy and safety of donepezil in patients with AD. *Dementia* 1996; 7: 293-303.
15. Rogers SL, Perspectives in the management of Alzheimer's disease: clinical profile of donepezil. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (Suppl 3): 29-42.
16. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, and donepezil study group. A 24 week, double-blind plasebo controlled trial of donepezil in patients with AD. *Am Academy of Neurol* 1998; 50: 136-145.
17. Rogers SL, Friedhoff L. Long term efficacy nad safety of donepezil in the treatment of AD: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *European Neuropsychopharm* 1998; 8: 67-75.
18. Rossor M, Bradley WG. *Neurology in clinical practice.* Read Elsevier Group. USA, Butterworth, Heinemann 2000, pp: 1711-1712.
19. Rosier M, Retz W, Retz-Junginger P, Denner HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol.* 1998; 11(4): 211-216.
20. Salmon DP, Thai LJ, Butters N. Longitudinal evaluation of dementia of Alzheimer type. *Neurol* 1990; 40:1225-1230.
21. Schneider LS. Introduction. Alzheimer's disease: from research to practice.; *Clin Psychiatry.* 1998; 59(Suppl 11): 3.
22. Schneider LS. New therapeutic approaches to Alzheimer's Disease. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 14): 30-36.
23. Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Rivastigminin AH'daki etkinliğine yönelik sistematik değerlendirme. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998; 1(Suppl 1): 26-34.
24. Weiner JM, Hanley RJ, Clark R, Van Nostrand JF. Measuring the activities of daily living: comparisions across national surveys. *J Gerontol* 1990; 45: 229-237.