
Vasküler Risk Faktörleri Bulunan Alzheimer Hastalarında Exelon®'un Etkinlik ve Güvenilirlik Analizi*

V. KUMAR, R. ANAND, J. MESSİNA, R. HARTMAN, J. VEACH

Kısaltarak çeviren: Dr. Ebru ILICALI

Demansın en sık görülen türleri Alzheimer hastalığı (AH) (vakaların %50-60'ı) ve vasküler demanstır (VaH) (%10-20) (Tomlinson ve ark. 1970, O'Brien 1977, Nyenhuis ve Gorelick 1998). Yapılan çalışmalar, beyin nekroskopisinde tek başına vasküler demansla çok seyrek vakada karşılaşıldığını göstermekteyse de (Tomlinson ve ark. 1970, Hulette ve ark. 1977), son zamanlarda yürütülen bir araştırma, serebrovasküler değişikliklerin AH'nin klinik tablosu açısından büyük önem taşıdığını (Snowdon ve ark. 1997) ve vasküler değişikliklerin genellikle AH ile birlikte bulunduğunu ortaya koymaktadır (Gearing ve ark. 1995). Söz konusu önemli iki demans türü karışık demansta (VaH) sıklıkla birlikte görülür (vakaların %10-20'sinde). Mikst demans, görüntüleme yöntemleriyle serebrovasküler lezyonların da saptandığı AH hastalarını ve gerek AH gerekse VaH'nin klinik özelliklerinin görüldüğü hastaları içerir (Rockwood ve ark. 1997). AH hastalarının üçte birine yakın bölümü de bu gruptadır. Bununla birlikte, AH hastalarının yaklaşık %25'inde vasküler lezyonlar görüntüleme yöntemleriyle saptanamaz, ancak otopsiyle kanıtlanması AH hastalarında demans semptomlarına neden olabilen vasküler patolojinin olduğunu gösterir (Rasmusson ve ark. 1996).

Kesin tanı koyma konusundaki güçlük, tedavi seçeneklerinin de yetersiz kalmasına yol açar. Dejenaratif demansın vasküler demanstan ayrılabilmesine yönelik ilk girişimlerden biri, Hachinski ve arkadaşlarının geliştirdiği klinik bulgular ve kardiyovasküler risk faktörlerine dayanan iskemi skorlama ölçeğidir (Hachinski ve ark. 1975). İskemi ölçeğinin en önemli özelliği, AH vakalarının başta tabloyu komplike eden serebrovasküler hastalığı olan hastalar olmak üzere, diğer demans formlarından ayrılmasını sağlamasıdır (Taternichi ve ark. 1994). Bu tür bir iskemi skoru olan Modifiye Hachinski İskemi Skoru (MHİS) vasküler demansın ekarte edilme ölçütü olarak geliştirilmiştir ve yapılan otopsi çalışmaları bu skorun beyindeki vasküler hastalığın kesin göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (Rosen ve ark. 1980, Wade ve ark. 1987). MHİS skorunun ≤ 4 olması olası AH anlamına gelir. MHİS'de tanımlanan vasküler risk faktörleri arasında demansın aniden ortaya çıkması, giderek bozulma, inme hikayesi, fokal nörolojik belirti ve bulgular ve hipertansiyon hikayesi veya varlığı sayılabilir.

Demans patogeneğinde kolinerjik defisitler ve multifokal iskemik lezyonlar da dahil olmak üzere çok sayıda mekanizmanın rol oynadığı görülmektedir (Carlsson 1987, Markstein 1989). Hipokampal kolin asetil transferaz (ChAT) aktivitesi ve muskarinik kolinerjik reseptör bölge sayısı da dahil olmak üzere kolinerjik göstergelerin kontrol

* An Efficacy and Safety Analysis of Exelon® in Alzheimer's Disease Patients with Concurrent Vascular Risk Factors. Eur J Neurol, 7:159-169, 2000 (Kısaltılarak çevirilmiştir).

grubuna kıyasla VaH hastalarında azalmış bulunduğu, AH hastalarıyla ise genelde benzer düzeyde olduğu kaydedilmiştir (Sakurada ve ark. 1990). Diğer bulgular, beyin omurilik sıvısındaki (BOS) asetilkolin (ACh) konsantrasyonunun VaH hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde düşük, AH hastalarına kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir (Tohgi ve ark. 1996). Ayrıca BOS'daki kolin (Ch) konsantrasyonu VaH hastalarında kontroller ve AH grubundan anlamlı ölçüde yüksektir (Tohgi ve ark. 1996). Ayrıca, serum G4 izoenzim AChE aktivitesi de VaH hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde yüksek, AH hastalarında ise anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. VaH ve AH arasındaki fark da anlamlıdır (Yamamoto ve ark. 1990). Bu çalışmaların, vasküler değişikliklerin söz konusu olduğu hastalarda da kolinerjik yetersizlik bulunduğu ve AH hastaları gibi bu hastaların da kolinerjik replasman tedavisinden yararlanabileceğine işaret ettiği düşünülmektedir.

Rivastigmin, merkezi selektif bir kolinesteraz (ChE) inhibitörüdür ve hipokampus ve korteks için seçicilik gösterir (Polinsky 1998). Rivastigmin ayrıca normal deneklerde beyindeki esteraz aktivitesinin küçük bir oranını oluşturan, ancak AH hastalarında anlamlı ölçüde yaklaşık %30'a dek yükselebilen (Messulam ve Geula 1994) ve nörofibril plaklarında da bulunan (Messulam ve Geula 1994, Guillozer ve ark. 1997) bir enzim olan bütirilko-linesterazı (BChE) da AH vakalarında inhibe eder (Curler ve ark. 1998). Hafif veya orta şiddetli AH vakalarında rivastigmin kullanımının değerlendirildiği iki ayrı çift-kör, altı ay süreli, plasebo-kontrollü çalışma sonuçları daha önce bildirilmiştir (Corey-Bloom ve ark. 1998, Rosler ve ark. 1999). Her iki çalışmada da, yüksek doz rivastigmin verilen hastalarda kognitif işlevler, davranış da dahil olmak üzere global değişimin değerlendirilmesi, günlük yaşam aktiviteleri ve hastalığın şiddetindeki değişiklikler gibi tüm sonuç ölçütleri açısından üstün bir klinik yarar sağladığı kaydedilmiştir.

AH ve VaH, aralarındaki nöro-anatomik farklılıklara karşın, kolinesteraz inhibisyonu tedavisine yanıt vermelerini sağlayan benzer nörokimyasal özelliklere sahiptir. Vasküler risk faktörleri bulunan AH hastalarında kolinesteraz inhibitörleriyle

yürütülen prospektif klinik çalışma sonuçları henüz yayımlanmamıştır. Rivastigmin çalışmaları, vasküler risk faktörü bulunan çok sayıda AH hastası üzerinde yürütülmüş, böylelikle bu hasta alt grubunun rivastigmine verdiği yanıtın değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Bu nedenle, vasküler risk faktörlerinin başlangıç MHİS değerlerine göre sınıflandırıldığı AH vakalarında altı ay süresince rivastigminin etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi amacıyla bir analiz yapılmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya 45-89 yaşları arasında, DSM-IV'e (American Psychiatric Association 1994) ve Alzheimer tipi demans kriterleri olan ve Ulusal Nöroloji ve İletişimsel Bozukluklar ve İnme ve Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Bozukluklar'a (NINCDS-ADRDA) göre AH olduğu düşünülen olgular alınmıştır. (Mc Khann ve ark. 1984). MHİS hasta seçimi için başlangıçta değerlendirildi (Rosen ve ark. 1980). Kompozit skoru ≥ 5 olanlar olası AH ile tutarlı olmayacağı için çalışmaya alınmadı.

Çalışma 26 hafta süreli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü olarak ABD'de 22 araştırma bölgesinde yürütüldü.

Etkinlik ölçütleri Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği - Kognitif alt ölçeği (ADAS-Cog), hastanın bakımını üstlenen kişinin de görüşlerinin değerlendirildiği Klinisyenin Görüşmeye Dayalı Değişim İzlenimi (CIBIC-Plus) (Reisberg ve ark. 1992, 1997) ve hastanın bakıcısı tarafından doldurulan günlük aktivite değerlendirmesini (GYA) içeren İlerleyici Bozulma Ölçeği'ydi (PDS) (Delong ve ark. 1989).

SONUÇLAR

Demografik bilgiler

Çalışmaya alınan 699 hastanın 378'inde başlangıçta MHİS=0 ve 319'unda MHİS>0'dı. Başlangıçta MHİS kaydedilmeyen iki hastanın verileri analize alınmadı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 2 ve 3'de MHİS puanlarına ve belirti türüne göre tedavi gruplarına dağılımı gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 699 hastanın 545'i tedaviyi tamamlamıştır.

Tablo 1. MHİS Kategorisine göre başlangıç demografikleri ve hastalıkla ilgili bilgiler

Değişken	MHİS = 0 (n = 378)	MHİS > 0 (n = 319)
Yaş grubu (yıl)		
≤ 65	43 (11)	39 (12)
66-75	161 (43)	116 (36)
76-85	160 (42)	144 (45)
> 85	14 (4)	20 (6)
Ortalama yaş ± SEM	74.3 ± 0.37	74.8 ± 0.42
Cinsiyet (%)		
Erkek	163 (43)	110 (34)
Kadın	215 (57)	209 (66)
Demans süresi (ay)		
Ortalama ± SEM	39.2 ± 1.28	39.7 ± 1.39
Sınırlar	6-180	3-138
MMSE toplam skoru		
Ortalama ± SEM	20.2 ± 0.22	19.2 ± 0.25
GDS Skoru		
Ortalama ± SEM	3.8 ± 0.043	4.1 ± 0.044
ADAS-Cog skoru		
Ortalama ± SEM	21.2 ± 0.56	23.3 ± 0.65

Tablo 2. MHİS'nin tedavi grubuna göre dağılımı

MHİS	Rivastigmin 6-12 mg/gün n = 230 (%)	Rivastigmin 1-4 mg/gün n = 232 (%)	Plasebo n = 235 (%)	Toplam n = 697 (%)
Skor = 0	123 (53)	123 (53)	132 (56)	378 (54)
Skor = 1	84 (37)	83 (36)	79 (34)	246 (35)
Skor = 2	14 (6)	21 (9)	12 (5)	47 (7)
Skor = 3	7 (3)	3 (1)	10 (4)	20 (3)
Skor = 4	2 (1)	2 (1)	2 (1)	6 (1)
Toplam MHİS > 0	107 (47)	109 (47)	103 (44)	319 (46)

ADAS-Cog

Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, 6-12 mg/gün rivastigmin tedavisindeki hastaların kognitif işlevlerindeki azalmanın daha az olduğu kaydedildi ($P < 0.001$, Tablo 4). Yirmi altıncı haftada, MHİS > 0 kategorisinde 6-12 mg/gün rivastigmin alanların kognitif işlevlerinde iyileşme olduğu görüldü ($P < 0.001$, Tablo 5). Ancak, MHİS > 0 ka-

tegorisinde tedaviye bağlı fark daha yüksekti (6.15 puana karşı 4.03 puan). Ayrıca, MHİS > 0 kategorisinde plasebo alanlarla 1-4 mg/gün rivastigmin alanlar arasında da fark bulundu ($P = 0.002$).

Plasebo alan hastalarda, başlangıç değerlerine göre meydana gelen ADAS-Cog değerlerindeki düşme açısından her iki MHİS kategorisi arasında fark kaydedilmedi ($P = 0.552$). Bununla birlikte, 6-12

mg/gün rivastigmin alan hastaların ADAS-Cog skorlarında başlangıç değerlerine göre meydana gelen ortalama değişim, her iki MHİS için farklılık göstermekteydi; MHİS>0 grubundakilerde rivastigminin yararlanımın daha yüksek olduğu saptandı (tedavi farkı= 2.3 ADAS-Cog puanı, P=0.02).

Her iki MHİS kategorisinde ADAS-Cog skorları, başlangıç değerine göre 0.4 ve 7 puan kadar iyileşme gösteren hasta yüzdeleri Tablo 6'da verilmiştir MHİS>0 kategorisinde, 6-12 mg/gün rivastigmin tedavisindeki hastaların plasebo alanlara kıyasla gelişmenin her düzeyinde daha fazla ilerleme kaydettikleri gözlenmiştir.

PDS

Yirmi altıncı haftada başlangıç skoruna göre PDS'deki ortalama değişimin, yüksek doz rivastigmin alanlarda plasebo alanlara kıyasla gerek MHİS=0 (P=0.03) ve gerekse MHİS>0 kategorilerinde (P<0.001, Tablolar 4 ve 5) daha fazla olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte, tedavi farkı MHİS>0 kategorisinde daha fazlaydı (5.9 puana karşı 3.5 puan). Ayrıca, her iki MHİS kategorisinde çalışma sonucu açısından PDS'deki gelişme 6-12 mg/gün rivastigmin alan hastalarda plasebo grubunun %10 ≤ üzerindeydi (P<0.05, Tablo 6).

CIBIC-Plus

Her iki MHİS kategorisinde, rivastigmin tedavisindeki hastalarda ortalama CIBIC-Plus puanının daha düşük bulunması, 26. haftada plasebo grubuna kıyasla daha az bozulma olduğunu göstermekteydi (Tablolar 4 ve 5). Ortalama CIBIC-Plus puanlaması MHİS=0 kategorisinde 1-4 mg/gün grubunda, plasebo grubuna kıyasla düşüktü (P= 0.023). Her iki rivastigmin tedavi grubunda MHİS=0 kategorisinde CIBIC-Plus'a göre tedaviye yanıt oranı plasebo grubuna göre daha yüksekti (P<0.05, Tablo 6).

MMSE ve GDS

Her iki MHİS kategorisinde, başlangıç skoruna göre MMSE'deki ortalama değişimin daha yüksek olması, 6-12 mg/gün grubunda bozulmanın, plasebo grubuna kıyasla daha az olduğunu göstermektedir (MHİS=0, P=0.086; MHİS>0, P=0.005). Bununla birlikte MHİS>0 kategorisinde tedavi farkı daha yüksekti (Tablo 5). Yirmi altıncı haftada

6-12 mg/gün rivastigmin alan grupta başlangıç GDS skoruna göre ortalama değişiklik, MHİS>0 kategorisinde hastalığın daha az ölçüde kötüleştiğine işaret etmektedir (P= 0.032, Tablo 5). Ayrıca, MHİS=0 kategorisinde plasebo grubuna kıyasla 1-4 mg/gün rivastigmin grubunda da benzer sonuçlar alındı (P=0.028, Tablo 4).

Güvenilirlik

Rivastigmin tedavisi MHİS farklı kategorilerinde mortalite artışı, ciddi istenmeyen etkiler (İE), laboratuvar parametreleri, EKG veya kardiyovasküler vital bulgulara etkiyle bağlantılı bulunmamıştır. bu kategorilerde ciddi bir tolerans sorunu da yaşanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu raporda sunulan veriler, rivastigminin vasküler risk faktörleri olan ve olmayan hastalarda çok sayıda etkinlik ölçütü (kognitif işlevler, ADL ve hastalığın şiddeti) açısından plaseboya kıyasla daha fazla iyileşmeyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Tedavi etkisi, MHİS>0 kategorisinde daha fazla olup, vasküler risk faktörleri bulunan hastalarda genellikle daha yüksekti (ADAS-Cog, PDS, MMSE ve GDS'de başlangıca göre ortalama değişim). Yirmi altıncı haftada MHİS>0 kategorisinde 6-12 mg/gün rivastigmin tedavisindeki hastalarda plasebo grubuna kıyasla tedavi farkı 6.15 ADAS-Cog puanıydı, bu fark Çalışma B352 (Corey-Bloom ve ark. 1998) veya diğer rivastigmin çalışmalarında (Schneider ve ark. 1998, Rosler ve ark. 1999) kaydedilenden yüksektir.

Vasküler risk faktörleri bulunan hastalarda 6-12 mg/gün rivastigmin ile plasebo grubu arasında ADAS-Cog skorlarındaki fark, vasküler risk faktörü bulunmayanlarınkinden yüksektir; etki büyüklüğündeki bu fark, her iki grupta plaseboya bağlı kötüleşmenin aynı olmasına karşın, MHİS>0 kategorisinde 6-12 mg grubunda başlangıca göre iyileşmenin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. MHİS>0 kategorisinde rivastigmin etkisinin daha büyük olması, plasebo popülasyonundaki kötüleşmeyle açıklanamaz.

Kognitif etkilerin klinik önemi, bu hastalarda günlük yaşam aktivitesindeki iyileşme ile de desteklenmektedir. Vasküler risk faktörleri olan ve olmayan AH vakalarında anlamlı iyileşme kaydedilirken,

Tablo 3. MHİS'nin tedvi grubuna göre rölatif sıklığı

Hachinski Semptomu	Rivastigmin 6-12 mg/gün n = 107	Rivastigmin 1-4 mg/gün n = 109	Plasebo n = 103	Toplam n= 319
MHİS > 0				
Ani başlangıç	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (< 1)
Giderek kötüleşme	2 (2)	3 (3)	3 (3)	8 (3)
Somatik şikayetler	26 (24)	23 (21)	19 (18)	68 (21)
Duygusal inkontinans	11 (10)	14 (13)	17 (17)	42 (13)
Hipertansiyon hikayesi	78 (73)	80 (73)	74 (72)	232 (73)
İnme hikayesi	5 (5)	4 (4)	5 (5)	14 (4)
Fokal nörolojik semptomlar	2 (2)	2 (2)	4 (4)	8 (3)
Fokal nörolojik bulgular	5 (5)	5 (5)	4 (4)	14 (4)

Tablo 4. MHİS = 0 kategorisindeki hastalarda 26. haftada pirimer ve sekonder etkinlik değişkenlerinin bağımlı grup karşılaştırma sonuçları

	Plasebo	Rivastigmin 1-4 mg/gün	Rivastigmin 6-12 mg/gün
<i>Primer etkinlik değişkenleri</i>			
ADAS-Cog (0-70)			
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	n=107	n=104	n=76
ortalama değişiklik ± SEM	-3.7	-2.6	-0.4
İlaç-plasebo farkı		1.1	3.3
P (tedaviye karşı plasebo)		0.205	<0.001
CIBIC-Plus (puanlama 1-7; 4= değişiklik yok)			
Sonuç, ortalama puan ± SEM	n=110	n=103	n=76
	4.54±0.093	4.17±0.12	4.21±0.14
İlaç-plasebo farkı		0.37	0.33
P (tedaviye karşı plasebo)		0.023	0.06
<i>Sekonder etkinlik değişkenleri</i>			
PDS (1-100 puan)			
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	n=105	n=102	n=76
ortalama değişiklik ± SEM	-5.6±1.01	-6.6±1.044	-2.1±1.32
İlaç-plasebo farkı		1.0	3.5
p (tedaviye karşı plasebo)		0.468	0.03
GDS (1-7 puan)			
Başlangıç, ortalama ± SEM	n=114	n=110	n=87
	3.69±0.077	3.91±0.083	3.87±0.089
Başlangıç değeri, sınırlar	2.0-5.0	2.0-6.0	2.0-6.0
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	0.34±0.068	0.15±0.066	0.21±0.071
ortalama değişiklik ± SEM			
İlaç-plasebo farkı		0.19	0.13
P (tedaviye karşı plasebo)		0.028	0.155
MMSE (0-30 puan)			
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	n=113	n=110	n=88
ortalama değişiklik ± SEM	-0.8±0.32	-0.4±0.31	0.03±0.32
İlaç-plasebo farkı		0.42	0.7
P (tedaviye karşı plasebo)		0.322	0.086

ADAS-Cog kognitif işlevleri ölçer, skordaki artış kötüleşme anlamına gelir. CIBIC-Plus, değişimi global olarak değerlendirmek için kullanılır: 4 puan değişim olmadığını gösterir; 1, 2 ve 3 belirgin, orta ve hafif gelişmeye işaret eder, 5, 6 ve 7 minimal, orta ve belirgin bozulmayı gösterir. PDS 29 maddelik günlük yaşam aktivitesi ölçütüdür; düşük puan kötüleşmeyi işaret eder. GDS hastalığın şiddetinin puanlamasıdır; yüksek skor hastalığın kötüleştiğini gösterir. MMSE kognitif işlevler için tarama testidir; düşük skor kötüleşmeyi işaret eder.

Tablo 5. MHİS = 0 kategorisindeki hastalarda 26. haftada pirimer ve sekonder etkinlik değişkenlerinin bağımlı grup karşılaştırma sonuçları

	Plasebo	Rivastigmin 1-4 mg/gün	Rivastigmin 6-12 mg/gün
<i>Primer etkinlik değişkenleri</i>			
ADAS-Cog (0-70 puan)			
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	n=85	n=90	n=69
ortalama değişiklik ± SEM	-4.2±0.69	-1.4±0.54	-1.9±0.78
İlaç-plasebo farkı		2.8	6.1
P (tedaviye karşı plasebo)		<0.002	<0.001
CIBIC-Plus (puanlama 1-7; 4= değişiklik yok)			
Sonuç, ortalama puan ± SEM	n=87	n=92	n=69
ortalama değişiklik ± SEM	4.4±0.13	4.23±0.10	4.12±0.14
İlaç-plasebo farkı		0.170	0.28
P (tedaviye karşı plasebo)		0.315	0.125
<i>Sekonder etkinlik değişkenleri</i>			
PDS (1-100 puan)			
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	n=87	n=89	n=69
ortalama değişiklik ± SEM	-6.3±1.18	-3.8±0.88	-0.4±1.29
İlaç-plasebo farkı		2.5	5.9
p (tedaviye karşı plasebo)		0.118	<0.001
GDS (1-7 puan)			
Başlangıç ortalama ± SEM	n=95	n=96	n=82
Başlangıç değeri, sınırlar	4.09±0.087	4.06±0.078	4.21±0.084
Başlangıç değeri, sınırlar	2.0-6.0	3.0-5.0	3.0-6.0
Sonuç, başlangıç değerlerine göre	0.33±0.070	0.23±0.06	0.11±0.064
ortalama değişiklik ± SEM		0.10	0.22
İlaç-plasebo farkı		0.315	0.032
P (tedaviye karşı plasebo)		0.315	0.032
MMSE (0-30 puan)			
Sonuç başlangıç değerlerine göre	n=95	n=94	n=80
ortalama değişiklik ± SEM	-0.6±0.28	-0.4±0.28	0.06±0.37
İlaç-plasebo farkı		0.3	1.26
P (tedaviye karşı plasebo)		0.53	0.005

ADAS-Cog kognitif işlevleri ölçer, skordaki artış kötüleşme anlamına gelir. CIBIC-Plus, değişimin global olarak değerlendirilmesinde kullanılır; 4 puan değişim olmadığını gösterir; 1, 2 ve 3 belirgin, orta ve hafif gelişmeye işaret eder, 5, 6 ve 7 minimal, orta ve belirgin bozulmayı gösterir. PDS 29 maddelik günlük yaşam aktivitesi ölçütüdür; düşük puan kötüleşmeyi işaret eder. GDS hastalığın şiddetinin puanlamasıdır; yüksek skor hastalığın kötüleştiğini gösterir. MMSE kognitif işlevler için tarama testidir; düşük skor kötüleşmeyi işaret eder.

tedavi farkı vasküler risk faktörü bulunanlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu etki bu hastaların GDS ve MMS sonuçlarında da görülmektedir. CIBIC-Plus skorları 6-12 mg/gün ve 1-4 mg/gün için MHİS>0 kategorisinde biraz daha fazla yararlanım söz konusu olduğuna işaret etmektedir.

Etkilerin rivastigmine özgü mü, yoksa ChE sınıfının ortak özelliği mi olduğu bilinmemektedir. Ancak rivastigminin bu sonuçları açıklayabilecek bazı özgün özelliklere sahip olduğu daha önce de kaydedilmiştir. Gerbil modeli içeren pre-klinik çalışmalarda rivastigmin verilen gerbillerde geçici

serebral iskemi sonrası kolinerjik göstergelerdeki azalmanın önlenemediği, dolayısıyla rivastigminin iskemik beyin olaylarında koruyucu olabildiği gösterilmiştir (Tsujimoto ve ark. 1993, Tanaka ve ark. 1993, Tanaka ve ark. 1994a, Tanaka ve ark. 1995). Ayrıca yaşlı sıçanların beynine kronik rivastigmin uygulamasının Ach ve CHAT azalmasını tamamen önlediği gösterilmiştir (Tanaka ve ark. 1994b). Bu bulgular, kolinerjik sinapslarda asetilkolin konsantrasyonunu sabit tutan olası bir nöral koruyucu etkinin ve pre-ve postsinaptik kolinerjik göstergelerde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan

Tablo 6. 26. haftada MHİS kategorilerine göre başlangıç değerlerine kıyasla ADAS-Cog CIBIC-Plus ve PDS'de iyileşme gösteren hasta yüzdesi (B352 GV analizi)

Etkinlik değişkeni/ iyileşmenin tanımı	MHİS = 0 kategorisi			MHİS > 0 kategorisi		
	Plasebo	Rivastigmin 1-4 mg/gün	Rivastigmin 6-12 mg/gün	Plasebo	Rivastigmin 1-4 mg/gün	Rivastigmin 6-12 mg/gün
ADAS-Cog	n=107	n=104	n=76	n=85	n=90	n=69
≥0 puan iyileşme	33 (31)	32 (31)	37 (49)*	18 (21)	35 (29)*	43 (62)†
≥4 puan iyileşme	7 (7)	9 (9)	14 (18)*	6 (7)	14 (16)	22 (32)†
≥7 puan iyileşme	1 (1)	1 (1)	6 (8)*	2 (2)	3 (3)	11 (16)*
CIBIC-Plus	n=110	n=103	n=76	n=87	n=92	n=69
1, 2 veya 3 puan (iyileşme)	12 (711)	26 (25)*	19 (25)*	19 (22)	22 (24)	16 (23)
4 puan (değişiklik yok)	49 (45)	39 (38)	24 (32)	28 (32)	33 (36)	28 (41)
5, 6 veya 7 puan (kötüleşme)	49 (45)	38 (37)	33 (43)	40 (46)	37 (40)	25 (36)
PDS	n=105	n=102	n=76	n=87	n=89	n=69
≥%19 iyileşme	12 (11)	11 (11)	18 (24)*	13 (15)	13 (15)	20 (29)*

*P < 0.05 (tedaviye karşı plasebo) †P < 0.001 (tedaviye karşı plasebo)

azalmanın önlenmesinin söz konusu olabileceğine işaret etmektedir.

Rivastigmin kullanan vasküler risk faktörlü hastalarda kognitif işlevlerdeki artışın bir diğer açıklaması, ilacın serebral kan akımını artırması olabilir (Sauter ve ark. 1989, Tsujimoto ve ark. 1993, Sadoshima ve ark. 1995). Kolinesteraz inhibisyonu ve agonistlerle doğrudan kolinerjik uyarının serebral kan akımını artırdığı gösterilmiş olduğundan, kolinesterazın serebral kan akımında etkili olduğu düşünülmektedir. Gerek serebrovasküler tip, gerekse Alzheimer tipi demansta serebral kan akımının azaldığı bildirilmiştir (Hachinski ve ark. 1975). Bazı durumlarda serebral kan akımındaki azalma vasküler demansın ortaya çıkmasından önce görülür (Mayer ve ark. 1986, Rogers ve ark. 1986). Serebral kan akımında kronik azalmanın ilerleyici nöron hasarında önemli rol oynaması mümkün görünmektedir. Bu nedenle, rivastigmin gibi bir ilaçla serebral kan akımının artırılmasıyla damar dilatasyonu yoluyla kollateral dolaşımın iyileşmesi sağlanabilir, fokal iskemiden korunabilir (Tsujimoto ve ark. 1993) ve vasküler patolojinin kötüleşmesinin önüne geçilebilir.

Önemli bulgulardan biri de, ilaç kullanımını gerektiren hipertansiyonun, ilaç etkileşiminin söz konusu

olmaması nedeniyle rivastigmin kullanımı açısından sorun oluşturmamasıdır (Hay ve Grossberg 1998). Aynı şekilde, istenmeyen etkilerinin hafif ve geçici özellikte olması da, şimdiye dek yapılmış klinik çalışmalarda rivastigmin güvenilirlik profiliyle uyumludur (Schneider ve ark. 1998). Elde edilen veriler, rivastigminin tıbbi açıdan sorunlu, demanslı yaşlı hastalarda iyi tolere edildiğini gösteren önceki çalışma verileriyle de paralellik göstermektedir (Corey-Bloom ve ark. 1998, Roster ve ark. 1999).

Rivastigminin, vasküler risk faktörü olan AH vakalarındaki olumlu terapötik etkisinin klinik önemi çok büyüktür. AH ile VaH veya diğer demans türlerinin ayırıcı tanısının ne denli güç olduğu iyi bilinmektedir. Rivastigminin vasküler risk faktörleri bulunan AH vakalarında kognitif performans, hastalığın şiddeti ve ADL üzerine olan terapötik yararlarını gösteren bu bulgulara dayanarak, AH'ye ek olarak saptanamamış vasküler değişikliklerin olabildiği vakalarda kolinesteraz inhibitörü rivastigmin kullanımı konusunda daha az kaygı duyabiliriz. Vasküler demansla ilişkili kognitif bozuklukları etkin ve yeterli biçimde tedavi edebilen bir ilacın olmaması bu sonuçların önemini arttırmaktadır.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association.

Carlsson A (1987) Brain neurotransmitters aging and dementia: similar changes across diagnostic dementia groups. Gerontology, 33:159-167.

- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J (1998) A randomised trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1:55-65.
- Cutler NR, Polinsky RJ, Sramek JJ ve ark. (1998) Dose dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer disease. *Acta Neural Scand*, 97:244-250.
- DeJong R, Osterlund OW, Roy GW (1989) Measurement of quality of life changes in patients with Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 11:545-554.
- Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC ve ark. (1995) The consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD), Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurology*, 45:461-466.
- Guilliozet AL, Smiley JF, Mash DC ve ark. (1997) Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol*, 42:909-918.
- Hachinski V, Lilf L, Zilhka E ve ark. (1975) Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*, 32:632-637.
- Hay L, Grosberg (1998) Polypharmacy in the elderly: clinical implications. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1:515-519.
- Hulette C, Nochlin D, McKeel D ve ark. (1997) Clinical neuropathological findings in multi-infarct dementia: a report of six autopsied cases. *Neurology*, 48:668-672.
- Markstein R (1989) Pharmacological approaches in the treatment of senile dementia. *Eur Neurol*, 29:33-41.
- Mayer JS, Judd BW, Tawaklna T ve ark. (1986) Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA*, 256:2203-2209.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease report of the NINCDS-ADR-DA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944.
- Mesulam MM, Geula C (1994) Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol*, 36:722-727.
- Nyenhuis DL, Gorelick PB (1998) Vascular dementia: a contemporary review of epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc*, 46:1437-1448.
- O'brein MD (1977) Vascular disease and dementia in the elderly. *Aging and Dementia*. WL Smith, M Kinsbourne (Ed), New York, Spectrum, s.77-90.
- Polinsky R (1998) Clinical pharmacology of rivastigmine: a new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 20:634-647.
- Rasmusson DX, Brandt J, Steele C ve ark. (1996) Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer disease and clinical features of patients with non-Alzheimer disease neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 10:180-188.
- Reisberg B, De Ferris SH, Leon MJ ve ark. (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139:1136-1139.
- Reisberg B, Schneider L, Doody R ve ark. (1997) Clinical global measure of dementia: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 11:8-18.
- Rockwood K, Elby E, Hachinski V ve ark. (1997) Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. *Arch Neurol*, 54:33-39.
- Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF ve ark. (1986) (Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, 36:1-6.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141:1356-1364.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA ve ark. (1980) Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol*, 7:486-488.
- Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A ve ark. (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Br Med J*, 318:633-640.
- Sandoshima S, Ibayashi S, Fujii K ve ark. (1995) Inhibition of acetylcholinesterase modulates the autoregulation of cerebral blood flow and attenuates ischemic brain metabolism in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15:845-851.
- Sakurada T, Alufuzof I, Winblab B ve ark. (1990) Substance P-like immunoreactivity, choline acetyltransferase activity and cholinergic muscarinic receptors in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain Res*, 521:329-332.
- Sauter A, Rudin M, Enz A (1989) Neurotransmission and Cerebrovascular Function, J Seylaz, E Mackenzie (Ed), New York, Elsevier, s.373-376.
- Snowdon DA, Grenier IH, Mortimer JA ve ark. (1997) Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease: the Nun Study. *JAMA*, 277:813-817.
- Tanaka K, Mizukawa K, Ogawa N ve ark. (1995) Post-ischemic administration of the acetylcholinesterase inhibitor ENA-713 prevents delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Neurochem Res*, 20:663-667.
- Tanaka K, Ogawa N, Asanuma M ve ark. (1993) Effects of the acetylcholinesterase inhibitor ENA-713 on ischemia induced changes in acetylcholine and aromatic amine levels in the gerbil brain. *Arch Int Psychodyn Ther*, 323:85-96.
- Tanaka K, Ogawa N, Asanuma M ve ark. (1994b) Chronic administration of acetylcholinesterase inhibitor in the senescent rat brain. *Neurobiol Aging*, 15:721-725.
- Tanaka K, Ogawa N, Mizukawa K ve ark. (1994a) Acetylcholinesterase inhibitor ENA-713 protect against ischemia-induced decrease in pre and postsynaptic cholinergic indices in the gerbil brain following transient ischemia. *Neurochem Res*, 19:117-122.
- Tatemichi TK, Sacktor N, Mayeux R (1994) Dementia associated with cerebrovascular disease, other degenerative diseases, and metabolic disorders. *Alzheimer's Disease*, RD Terry, R Katzman, KL Bick (Ed), New York, Raven Press, s.123-166.
- Tohgi H, Abe T, Kimura M ve ark. (1996) Cerebrovascular fluid acetylcholine and choline in vascular dementia of Binswager

multiple small infarct types as compared with Alzheimer type dementia. J Neural Transm, 103:1211-1220.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M (1970) Observations of the brains of the demented old people. J Neurol Ser, 205-242.

Tsujimoto S, Sakaki T, Morimoto T ve ark. (1993) The effect of acetylcholinesterase inhibitor (SDZ ENA 713) for r-CBH and focal cerebral ischemia. Acta Neurochir, 124:127-131.

Wade JP, Mirsen TR, Hachinsky VC ve ark. (1987) The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Arch Neurol, 44:24-29.

Yamamoto Y, Nakano S, Kawashima S ve ark. (1990) Plasma and serum G4 isoenzyme of acetylcholinesterase in patients with Alzheimer type dementia and vascular dementia. Ann Clin Biochem, 27:321-326.

YAZILARINIZI BEKLİYORUZ

Demans Dergisi'nde yayınlanmak üzere değerlendirilmesi için:

- ⇒ Deneysel araştırma
- ⇒ Klinik araştırma
- ⇒ Derleme
- ⇒ Olgu Sunumu
- ⇒ Editöre Mektup

türündeki yazılarınızı
aşağıdaki adrese gönderebilirsiniz:

Demans Dergisi
Alper sokak, No: 6/5, Çankaya - Ankara
Tel: 0312 442 67 92, Faks: 0312 439 65 87, E-mail: info@cty.com.tr