DEMANS İLAÇLARININ AKILCI KULLANIMI

Demans hafızada ve diğer bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bir bozulma, kazanılmış sosyal ve entelektüel becerilerde kayıp, günlük yaşamda etkilenme ile karakterize psikiyatrik ve davranışsal semptomların tabloya sıklıkla eklendiği nörodejeneratif bir hastalıktır. Geriatrik yaş grubunda sıklığı artmaktadır. Ülkemizde yapılmış çeşitli çalışmalarda farklı yaş gruplarında demans sıklığı %11- 30,4 arasında bildirilmiştir. Demansın %50-70 sıklıkta görülen en sık sebebi olan Alzheimer hastalığı ilerleyici, ölümcül olabilen bir nörodejeneratif hastalıktır. Hafıza ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluk, günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici gerileme, orta evreden itibaren de çeşitli nöropsikiatrik semptomlar ve davranış bozukluklarıyla karakterizedir. Alzheimer dışı demanslardan en sık görülenleri vasküler demans ve Lewy cisimcikli demanstır. Daha nadir görülen diğer demans sebepleri ise frontotemporal demans, Parkinson demansı, Pick hastalığı, progresif multifokal lökoensefalopati, Huntington demansı, progresif supranükleer palsi, infeksiyonlar, normal basınçlı hidrosefali ve subdural hematomdur. Son iki tanı geri döndürülebilir demans nedenleri arasında da sayılmaktadır. Demans tedavisinde verilen medikal tedaviler Alzheimer hastalığı için geliştirilmiş olmakla beraber diğer demans tiplerinde de kullanımlarıyla ilgili de kanıtlar vardır. Demansta medikal tedaviye başlamadan önce tanıdan emin olunmalı ve geri döndürülebilir kognitif bozukluk nedenleri bulunarak, öncelikle bunlar tedavi edilmelidir. Demans ilaçlarının akılcı kullanılması ve gereksiz kullanılmaması adına tedavide dikkat edilecek ilk basamak budur. Geri döndürülebilir nedenler dışlandıktan sonra demans tedavisine başlarken tedavi iki başlık altında incelenebilir: 1. Kognitif fonksiyonların tedavisi Kognitif tedavide farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlara yer verilmektedir. Hastanın kognitif düşü- şünün yavaşlatılması yani hastalığın progresyonunun yavaşlatılması amacıyla verilen tedavilerdir. Bu amaçla kullanılan standart tedavi asetilkolin esteraz inhibitörleri (AChEI) ve memantindir. 2. Nonkognitif semptomların tedavisi Hastalığa eşlik eden davranışsal semptomlar, psikiyatrik semptomlar ve ileri evrede karşılaşılan sorunlara yönelik uygulanan tedavilerdir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımlar yer almaktadır. Bu makalede kognitif tedavide kullanılan ilaçlar incelenecektir.

DEMANS İLAÇLARI

Alzheimer Hastalığı’nın standart tedavisi asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) ve memantindir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri erken evreden itibaren başlanmalıdır. Donepezilin ve rivastigmin patch yüksek dozunun ileri evrede de endikasyonu vardır. Memantin orta ve ileri evrede tek başına ya da AChEI ile kombine kullanılabilir.

ASETİLKOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Kullanımda olan AChEI donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Erken ve orta evre Alzheimer hastalığının tedavisinde standart tedavidir. Donepezil ve rivastigmin patch yüksek dozu ileri evre Alzheimer hastalığında da FDA onayı almıştır. Bu ilaçların olumlu etkileri şunlardır:

Kognitif bozulmayı yavaşlatma ve bir süre hastalığın evresinde stabilizasyon sağlama.

Fonksiyonel bozulmayı yavaşlatma, günlük yaşam aktivitelerini daha uzun süre bağımsız idame ettirme.

Psikiyatrik ve davranışsal semptomlarda azalma. Özellikle psikoz ve apatide etkilidirler.

Bakıcı yükünü azaltma, bakıcı tükenmişliğini azaltma.

Bakımevine yerleştirilmeyi geciktirme.

Etkinlik ve Yan Etki

İlaçların olumlu etkileri tedavi ne kadar erken başlanırsa o kadar çok elde edilmektedir. Bu nedenle yüksek etkinlik elde etmek için en önemli faktör erken tanı ve erken tedavidir. AChEI tedavisi ile 6 ay sonunda kognitif fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılan ADAS-cog ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, demansta fonksiyonelliği değerlendiren DAD testi, nöropsikiyatrik semptomları değerlendiren NPI ve bakıcı değerlendirmesine göre global durumu değerlendiren CIBIC-plus testlerinin puanlarında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olumlu sonuçlar olduğu çeşitli çalışmalarda ve metaanalizlerde gösterilmiştir. Donepezil ile bunlara ek olarak ileri evre demansta 6. ay sonunda bu evrede kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi için kullanı- lan Severe Impairment Battery (SIB) ile yapılan ölçümlerde plaseboya göre klinik iyileşme olduğu gösterilmiştir. Rivastigminin 13,3 mglık yüksek dozlu transdermal formunun da ileri evre hastalarda düşük dozlarına göre etkinlik artışı gösterdiği tespit edilmiştir. Bu dozda hem kognitif testlerde, hem enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde hem de bakıcı memnuniyetinde artış mevcuttur. Hastanın fonksiyonelliğinin korunması ve bozulma hızının yavaşlamasında rivastigmin patch yüksek dozunun olumlu etkileri mevcuttur. Ayrıca rivastigmin transdermal formunda doz artışı ek yan etki getirmemektedir. Fonksiyonelliğin bozulmadan daha uzun süre idame ettirilebilmesi için hastalık ilerlemeden yüksek dozlara çıkılması olumlu etkilerin görülmesini sağlayabilir. Bu ilaçların olumlu etkilerinin en iyi şekilde elde edilmesi için üç kritik nokta, mümkün olduğunca erken evrede ya da tanıyı koyar koymaz tedavi başlanması, ilaçların tam doza çıkılması ve tedavinin sürekliliğini sağlanmasıdır. Önemli bir nokta bu ilaçların etkilerini alındıkları sürece göstermeleridir. Yapılan çalışmalarda ilaçların kesilmesinden 6 hafta sonra kognitif ve fonksiyonel alanlardaki olumlu etkilerin silindiği görülmüştür. Yani bu ilaçların hastalığı modifiye edici etkileri yoktur. Dolayısıyla, tedavinin devamlılığının sağlanması çok önemlidir. İlaç uyumunun sağlanması ve tedavinin sü- rekliliğinin sağlanması için hasta yakınları ve bakım verenlerle etkili bir iletişim kurmak çok önemlidir. Tedavi beklentilerinin ve hedeflerinin bakım verenlere detaylı olarak anlatılması ilacın hasta yakınları tarafından fayda etmedi düşüncesiyle kesilmesini engelleyecektir. Demans tedavisinde bakım verenleri aktif olarak tedaviye katmak çok kritiktir. AChEI’lerinin en sık görülen yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir. Bunlar bulantı, kusma, daire ve kilo kaybıdır. Bu yan etkiler en az donepezilde ve rivastigmin patch formunda, en çok ise rivastigminin oral formlarında görülmektedir. Rivastigminin yüksek dozlu transdermal formunun da güvenlik ve tolerabilitesi düşük dozlar ile benzer olacak şekilde yüksektir. Diğer yan etkiler olan uykusuzluk, kabus görme, halsizlik, kas krampları ise daha çok donepezilde görülmektedir. Bu nedenle donepezilin sabah verilmesi daha uygundur. Nadir ve yüksek dozlarda görülen yan etkiler ise bradikardi ve senkoptur. Nadir bir yan etki de olsa bradikardisi olan kalp bloğu olan veya betabloker alan yaşlı hastalara bu açıdan dikkat edilmelidir. Bu yan etki rivastigminde daha az görülmektedir. Reaktif hava yolu hastalığı ve aktif peptik ülseri olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkiler sıklıkla tedavi başlangıcında görülür ve idame tedaviye geçildikten sonra nadirdir. İlaca düşük dozla başlanması ve doz arttırılmasının yavaş yapılması ile yan etkiler en aza indirilebilir. Geriatride ilaç kullanımında temel prensip olan “start low go slow” ilkesi demans ilaçları için de kullanılır ve 1 aylık bir sü- reçte yavaş titrasyonla etkin doza çıkılması hedeflenir. Yan etki nedeniyle ilacı bırakma nadirdir. Düşük doz başlanması, yavaş doz artımı ve ilacı yemeklerle alma ile gastrointestinal yan etkiler azaltılır. AChEI’leri ilaç etkileşimi çok nadir olan ajanlardır. Rivastigminde özellikler transdermal formunda ilaç etkileşimi daha azdır.

İlaç Seçimi Nasıl Yapılmalı

AChEI’lerinin etkinlikleri birbirine benzerdir. ADAScog ve CIBIC-Plus testlerine göre yapılan çalışmalarda her 3 kolinesteraz inhibitörünün etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. Tedavi edilmeyenlerde ADAS-cog puanlarında bozulmayı gösterecek şekilde yıllık 7 puan artış saptanırken kolinesteraz inhibitörü alanlarda yıllık 4 - 7 puan düzelme olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hangi AChEI’nü seçmeliyiz kararı etkinliğe göre değil hastalığın evresi, kliniği, ilaç yan etkileri, hastanın tolerabilitesi ve ilaç uyumuna göre yapılmaktadır. İleri evredeki bir demans hastasında donepezilin ve yüksek doz transdermal rivastigminin onayı olduğu için bu iki ilaç- tan birinin seçilmesi uygun olur. EXCEED çalışmasında rivastigmin Global Detoriorasyon Skalası ve günlük yaşam aktivitelerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Hızlı kötüleşen hastalarda rivastigminin daha etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Donepezil altında hızlı kö- tüleşen hastalarda rivastigmine geçilmesinin daha etkin sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir. Uyku düzeninde bozukluk olan hastalar için de galantamin ön planda düşü- nülebilir. Hastanın ilaç uyumunu arttırmak için tablet alması zor olan hastalarda ağızda eriyen tablet, solusyon ve patch formu olan ajanlar, günde tek doz verilebilecek olan ajanlar tercih edilmelidir. Transdermal olarak verilen patch formu hasta uyumunu arttırmaktadır. İlaç seçiminde klinik pratikte en belirleyici olan nokta ilaç tolerabilitesi ve yan etkilerdir. AChEI’lerinin genel olarak en sık yan etkisi olan gastrointestinal yan etkiler en çok rivastigminin oral formlarında belirgindir. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle oral rivastigmini tolere edemeyen demans hastalarında rivastigmin patch formu ya da diğer kolinesteraz inhibitörleri tercih edilir. Kas krampları, gece kabusları, uykusuzluk sorunları olan hastalarda da bu yan etkilerin en çok görüldüğü ajan olan donepezil tercih edilmez. İlaç seçiminde kararı etkileyen diğer faktör de hastalığın progresyonudur. AChEI tedavisi altında hastalıkta hızlı bir progresyon görülmesi durumunda bir kolinesteraz inhibitöründen diğerine geçilebilir.

İlaç Değişimi

Allerjik reaksiyon, başa çıkılamayan yan etkiler, ailenin tercihi, 6 aylık tedaviden sonuç alamama durumunda bir kolinesteraz inhibitöründen diğerine geçilebilir. İlaç değişimi yaparken dikkat edilecek bazı noktalar vardır. Değişim yapılırken 1 ay veya daha fazla süre ilaca ara vermemeye dikkat etmek gerekir. Bu kadar uzun süre verilecek ara hastalığın progresyonunu hızlandırır. Yan etki nedeniyle değişiklik yapılıyorsa “washout” diye adlandırılan 3 haftalık ilaçsız bir dönem vermek uygun olur. Etkisizlik nedeniyle değişiklik yapılıyorsa bu dö- neme gerek yoktur, eski AChEI kesilerek derhal yenisine geçilebilir.

Kombinasyon

AChEI kullanımında bir diğer soru kombine kulanım ile ilgili olmaktadır. AChEI’lerinin birbiriyle kombine kullanımı önerilmemektedir. Orta ve ileri evre demanslarda memantin ile kombine kullanılabilir.

Kullanım Süresi

Bu ilaçların ne kadar süre kullanılacağı da tartışılan bir konudur. Yapılan çalışmaların çoğu 6 aylık çalışmalardır. Bununla birlikte uzun süreli kullanımlarda ilaçların etkin ve güvenilir olduğunu gösteren 1 yıllık, 3 yıllık ve 5 yıllık çalışmalar vardır. Uzun süreli kullanımda da evre stabilizasyonu yapabilmektedirler. Donepezilin ve yüksek doz transdermalrivastigminin ileri evrede endikasyon alması, davranışsal semptomlar üzerine ve fonksiyonel durum üzerine etkili olmaları uzun süreli kullanılabileceğini ve etkilerinin devam ettiğini göstermektedir. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde hem hastayı hem de yakınlarını en çok etkileyen de hastalığa bağlı gelişen psikiyatrik semptomlar ve davranış bozuklukları olduğundan bunları baskılamaya yarayan bir tedavinin devam ettirilmesi uygun gibi görünmektedir.

MEMANTİN

Kolinesteraz inhibitörlerine ek olarak veya tek başına orta ve ileri evre demansta kullanılan bir NMDA reseptör antagonistidir. Glutamat aracılı eksitotoksisiteyi inhibe eder, nöroprotektif etkisi vardır. Erken evrede de etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmış olsa da henüz endikasyon almamıştır. Hipokampal nöronlara etkisi ile semptomatik düzelme sağlayabilir. Memantin orta ve ileri evrede tek başına kullanıldığında plaseboya üstündür. Orta ve ileri evre Alzheimer hastalarına kolinesteraz inhibitörüne eklenerek kullanıldığında da plaseboya göre kognitif düzelme, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma hızında azalma ve davranışsal semptomlarda azalma sağlar. Özellikle sanrı, ajitasyon, agresyon ve irritabilite üzerine etkilidir. 6 ay sonunda da CIBIC-plus, SIB ve NPI skorlarında plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Memantinin kazandırdıkları kognisyon ve öğrenme üzerinde olumlu etkiler, günlük yaşam aktivitelerinde bozulma hızında azalma, davranışsal semptomlarda azalma, bakımevine yerleş- tirilme süresinde uzama ve maliyette azalmadır. Etkilerinin en iyi şekilde elde edilmesi için tam doza çıkılmalıdır. Memantinin yan etkileri olarak konfüzyon, baş ağ- rısı, ajitasyon, hallüsinasyon, hipertansiyon, kalp yetmezliği, gastrointestinal yan etkiler, üriner inkontinans ve üriner enfeksiyon bildirilmişse de bu yan etkilerin oranları plasebo ile benzerdir.

HASTANIN KLİNİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DEMANS İLAÇLARININ AKILCI KULLANILMASI İÇİN PRATİK NOKTALAR

İleri evre Alzheimer hastası: Donepezil ve memantinin endikasyonu vardır. Memantin donepezille kombine olarak veya tek başına kullanılabilir. Galantaminin de ileri evre Alzheimer hastalığında kognitif fonksiyonlar ve günlük aktiviteler üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği bir çalışması vardır. Alzheimer dışı demanslar:

Donepezil vasküler demans, Parkinson demansı, Lewy cisimcikli demansta kullanılabilir. Miks demans için yeterli kanıtı yoktur. Rivastigminin vasküler demansta yapılmış çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Lewy cisimcikli demans, Parkinson demansı ve miks demansta kullanılabilir. Galantamin vasküler demans, miks demansta kullanılabilir. Memantin vasküler demansta kullanılabilir. Lewy cisimcikli demans ve Parkinson demansında halüsinasyonları ve nöropsikiyatrik semptomları arttırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Frontotemporal demansta ne AChEI’leri ne de memantin önerilmemektedir. Hafif kognitif bozukluk evresinde demans ilaçlarının hiçbirinin Alzheimer’a ilerlemeyi engellediği gösterilememiş- tir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

Donepezil ve rivastigmin için doz ayarlaması önerilmemektedir. Ancak titrasyon yavaş ve dikkatli yapılmalıdır. Galantaminde maksimum doz 16mg önerilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızının 10ml/dk’nın altına düştüğü durumlarda bu ilaçlar önerilmemektedir. Memantin için ise ileri evre böbrek yetmezliğinde %50 doz azaltılması önerilmektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Donepezil için doz ayarlaması gerekmemektedir. Rivastigmin patch formunun 5’de kalınması önerilmekte, oral formuna ise doz ayarlaması önerilmemektedir. Titrasyonun yavaş ve dikkatli yapılması önerilmektedir. Rivastigmin ileri evre bozuklukta (Child-Pugh Sınıf C) önerilmemektedir. Galantaminde maksimum doz 16mg önerilmekte iken ileri evre bozuklukta verilmemelidir. Memantin için doz ayarlanmasına gerek yoktur ancak doz artımları dikkatli yapılmalı, hasta yakından izlenmelidir.