

Alina Borkowska¹, Monika Wilkość¹, Marta Tomaszewska¹,
Wiktor Drózdź¹, Janusz Rybakowski²

Wpływ donepezylu na funkcje poznawcze u pacjentów z chorobą Alzheimera, uprzednio leczonych riwastygminą

The effect of donepezil on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease previously treated with rivastigmine

¹ Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

² Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Celem niniejszego badania było określenie wpływu donepezylu na funkcje poznawcze u pacjentów z chorobą Alzheimera, uprzednio leczonych riwastygminą. W badaniach uczestniczyło 31 chorych (20 kobiety i 11 mężczyzn) w wieku 56–86 lat (średnio 71 lat), u których długość choroby wynosiła 2–4 (średnio 3 lata), a długość kuracji riwastygminą 3–12 (średnio 8 miesięcy). W porównaniu z wynikami uzyskanymi przez badanych chorych przed rozpoczęciem podawania donepezylu, stwierdzono istotną poprawę wyników w Mini Mental State Examination (po 3 i 6 miesiącach) oraz Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog) i testu łączenia punktów (TMT) A po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia donepezilem. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie TMT B, oceniającym sprawność wzrokowo-przestrzenną pamięci operacyjnej oraz w obu częściach testu Stroopa, oceniającym sprawność werbalnej pamięci operacyjnej. Uzyskane wyniki wskazują na korzystny wpływ donepezylu na ogólną sprawność funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których uprzednie leczenie riwastygminą nie przyniosło zadawalającego efektu, lub było źle tolerowane. Donepezil może prawdopodobnie spowalniać progresję w zakresie pogorszenia funkcji poznawczych związanych z czynnością płata czołowego u tych chorych.

Summary

The aim of this study was to assess the effect of donepezil on cognitive functions in patients with Alzheimer's Disease (AD), previously treated with rivastigmine. Thirty-one AD patients, 11 males and 20 females, aged 56–86 (mean 71 years), with duration of illness 2–4 (mean 3 years) and duration of rivastigmine treatment 3–12 (mean 8 months) participated in the study. Compared with the results obtained before donepezil administration, a significant improvement in Mini Mental State Examination score (after 3 and 6 months), Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog) and Trail making Test (TMT) A after 3, 6 and 12 months of treatment was found. No improvement was observed on TMT B, measuring the efficiency of visuo-spatial working memory and in both parts of Stroop test, measuring the efficiency of verbal working memory. The results obtained suggest a positive effect of donepezil on global cognitive functioning in patients with AD previously treated with rivastigmine who had insufficient improvement or did not tolerate the drug. Donepezil may also slow down the progression of deterioration of cognitive functions connected with frontal lobe activity in AD patients.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, donepezil, riwastygmina, funkcje poznawcze
Key words: Alzheimer's Disease, donepezil, rivastigmine, cognitive functions

Wstęp

W leczeniu choroby Alzheimera istotne miejsce zajmują inhibitory acetylocholinoesterazy (IACHÉ). Wykazano, że wywierają one korzystny wpływ na większość funkcji poznawczych w tej chorobie, na zaburzenia behawioralne oraz aktywność chorych (Doody i in. 2001; 2003; Mossello i in. 2004; Lucchi i in. 2004). Leczenie donepezilem powoduje zmniejszenie tempa deterioracji funkcji poznawczych u chorych zarówno z mniejszym, jak i zaawansowanym stopniem choroby. Efekt ten jest obserwowany tak w leczeniu krótko-, jak i w długoterminowym (Doody i in. 2001; Relkin i in. 2003; Wilcock i in. 2003). Wykazano również pozytywny efekt riwastygminy, gdzie przede wszystkim stwierdzono zmniejszenie progresji zmian funkcji poznawczych oraz poprawę w zakresie niektórych obszarów poznawczych (Kurz i in. 2004; Grossberg i in. 2004).

Courtney i in. (2004) stwierdzili korzystny efekt donepezilu po 2 latach leczenia, w porównaniu z placebo, ale po 3 latach leczenia, nie wykazali różnic w odniesieniu do okresu hospitalizacji, ani progresji zmian otępiennych. Nie obserwowali też różnic pomiędzy dawką leku 5 lub 10 mg na dobę. Na podstawie metaanalizy prac dotyczących leczenia inhibitorami acetylocholinoesterazy wykazano, że większość chorych po 9–12 miesięcznym leczeniu powraca do wyjściowych sprawności w zakresie większości funkcji poznawczych. Natomiast obserwacje dłuższe – np. po upływie 5 lat od rozpoczęcia leczenia wskazują na znaczne pogorszenie w zakresie sprawności poznawczych oraz zaburzeń behawioralnych (Johansen 2004).

W wielu badaniach wskazuje się na korzystne działanie IACHÉ, w porównaniu z placebo. Lucchi i in. (2004) stwierdzili poprawę funkcji poznawczych u chorych, wcześniej nie leczonych, po 3 i 9 miesiącach stosowania inhibitorów acetylocholinoesterazy, a Mossello i in. (2004) u chorych, gdzie efekt leczenia po 3 miesiącach był korzystny, obserwowali lepsze wykonanie testów neuropsychologicznych i większy stopień poprawy funkcjonowania po 9 miesiącach leczenia. Wyniki rocznej obserwacji z zastosowaniem placebo wskazują na 38% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pogorszenia u chorych leczonych IACHÉ, w porównaniu z placebo (Grossberg i in. 2004). Podobnie Winblad i Jelic (2004) donoszą o lepszym długoterminowym funkcjonowaniu ogólnym u takich chorych.

Wyniki wcześniejszych badań wskazywały na zróżnicowane działanie oraz tolerancję IACHÉ, a większość z nich dotyczyła obserwacji związanych z riwastygminą i donepezilem. Wykazano także możliwość poprawy funkcji poznawczych w wyniku zmiany leku, zwłaszcza u tych chorych, którzy uzyskali niewielki efekt terapeutyczny w wyniku dotychczasowego leczenia, lub leczenie należało przerwać z powodu wystąpienia objawów ubocznych (Auriacombe i in. 2002; Wilkinson i in. 2002).

Celem niniejszego badania jest określenie możliwości poprawy funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których dokonano zmiany leczenia z riwastygminy na donepezil z powodu minimalnego lub braku efektu klinicznego dotychczasowego leczenia.

Metoda

Osoby badane

W badaniach uczestniczyło 31 osób chorych na chorobę Alzheimera (20 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku 56–86 lat (średnio $71,0 \pm 7,7$ lat). Czas, jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów chorobowych do chwili badania wynosił od 2–4 lat, średnio 3 lata. Wszystkie osoby wcześniej leczone były riwastygminą przez okres co najmniej 3 miesiące (3–12, średnio 8 ± 5 miesięcy). Brak efektu dotychczasowego leczenia określono jako spadek punktacji w MMSE o co najmniej o 3 punkty w ciągu ostatniego miesiąca, nasilenie zaburzeń behawioralnych lub brak możliwości zwiększenia dawki riwastygminy z powodu objawów ubocznych. Dawka wcześniejsza riwastygminy wynosiła 3–12 mg (średnio 5,6 mg/dobę).

U wszystkich osób rozpoczęto podawanie donepezilu w dawce 5–10 mg/dobę. Średnia dawka leku w całej grupie chorych wyniosła $8,9 \pm 1,7$ mg/dobę.

Metodyka badań neuropsychologicznych

Badania neuropsychologiczne przeprowadzono przy pomocy: 1) skali przesiewowej otępienia Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein i in. 1975), 2) skali do oceny nasilenia cech otępienia – Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog) (Mohs i Cohen 1988), 3) testu łączenia punktów oceniającego szybkość psychomotoryczną (TMT A), sprawność wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (Trail Making Test – TMT B) (Reitan 1958) i 4) testu Stroopa (Color-Word Interference Test) do oceny szybkości czytania (część A) oraz zaburzeń werbalnej pamięci operacyjnej (część B) (Stroop 1935). Wykonanie tych testów zależy jednocześnie od sprawności innych procesów poznawczych, takich jak uwagi, sprawności psychomotorycznych (TMT B) oraz werbalnych (test Stroopa B).

Badania zostały przeprowadzone przed rozpoczęciem oraz po trzech, sześciu i dwunastu miesiącach leczenia donepezilem.

Wyniki

W tabeli 1 przedstawiono wyniki w testach neuropsychologicznych uzyskane przez badanych chorych przed rozpoczęciem oraz po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia donepezilem.

W porównaniu z wynikami uzyskanymi przed rozpoczęciem leczenia donepezilem, po 3 miesiącach jego stosowania stwierdzono istotną poprawę wyników w MMSE, ADAS-cog i TMT A. Po 6 miesiącach leczenia utrzymywała się nadal poprawa w zakresie MMSE, ADAS-cog oraz TMTA. Po 12 miesiącach leczenia donepezilem obserwowano utrzymującą się poprawę sprawności mierzonych ADAS-cog oraz TMT A, chociaż stopień tej poprawy był nieco mniejszy, w porównaniu z wynikami badania po 3 i 6 miesiącach leczenia. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie TMT B, oceniającym sprawność wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej oraz w obu częściach testu Stroopa, oceniającego sprawność werbalnej pamięci operacyjnej.

Tabela 1. Wyniki testów neuropsychologicznych u chorych z chorobą Alzheimera, u których zmierzono leczenie riwastygminą na leczenie donepezilem po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia. Mediana (25–75%)

	N = 31			
	Przed leczeniem	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
MMSE (p)	19,0 (15–21)	21,0** (17–23)	20,0** (16–23)	18,0 (13–21)
ADAS-cog (p)	48,0 (41–66)	40,0** (32–51)	35,0** (30–49)	38,0** (32–52)
TMTA (sek)	85,0 (70–100)	75,0* (60–98)	73,0* (58–96)	78,0* (62–98)
TMTB (sek)	244,5 (190–340)	238,0 (198–320)	240,0 (200–322)	246,0 (206–348)
Stroop A (sek)	46,0 (35–56)	45,0 (33–58)	50,0 (40–65)	50,0 (40–65)
Stroop B (sek)	133,0 (121–234)	135,0 (123–236)	137,0 (125–238)	137,0 (125–239)

Różnica w porównaniu z wynikami przed leczeniem donepezilem istotna * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (test ANOVA Friedmana)

Tabela 2. Współczynnik korelacji Spearmana pomiędzy dawką donepezylu a wielkością zmiany w testach neuropsychologicznych

	3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
MMSE (score)	0,03	0,24	0,01
ADAS-cog (score)	-0,28	-0,02	0,00
TMT A (sec)	-0,22	-0,25	-0,31
TMT B (sec)	-0,01	-0,02	-0,26
Stroop A (sec)	-0,45*	0,04	0,11
Stroop B (sec)	0,09	0,12	0,14

Korelacje znaczne * $p < 0,01$

W tabeli 2 przedstawiono korelacje pomiędzy dawką donepezylu, a procentem zmiany w testach neuropsychologicznych u badanych chorych.

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy dawką donepezylu, a stopniem zmiany wykonania testów neuropsychologicznych, za wyjątkiem poprawy w teście Stroopa A, gdzie z wyższą dawką donepezylu związana była większa poprawa w zakresie sprawności czytania w teście Stroopa A po 3 miesiącach leczenia donepezilem.

Omówienie

W niniejszej pracy stwierdzono istotną poprawę wykonania testu MMSE po 3, nieco mniejszą po 6 miesiącach i brak poprawy w porównaniu z wynikami wstępnymi po 12 miesiącach leczenia donepezilem. W tym samym czasie wykonanie testu ADAS-cog istotnie poprawiło się już po 3 miesiącach leczenia i utrzyma-

wała się w dalszych badaniach, po 6 i 12 miesiącach leczenia donepezilem. Wskazuje to, że oba te testy, pomimo iż służą do oceny nasilenia zmian otepiennych, mierzą prawdopodobnie nieco inne procesy. Badanie ADAS-cog w większym stopniu odzwierciedla funkcje związane z umiejętnościami psychospołecznymi, co nie występuje w przypadku MMSE.

Największą poprawę odnotowano w zakresie TMT A, oceniającą szybkość psychomotoryczną. Poprawa taka obserwowana była już w 3 miesiącu leczenia i utrzymywała się w ciągu 6 i 12 miesięcznego leczenia. Szybkość psychomotoryczna wiąże się w tym przypadku z poprawą uwagi, szybkości reakcji, a także z lepszą sprawnością orientacji wzrokowo-przestrzennej.

Obserwacje nasze znajdują potwierdzenie w wynikach uzyskanych przez innych autorów, które wykazały, że leczenie donepezilem przyczynia się do poprawy ogólnych sprawności poznawczych u chorych z chorobą Alzheimera. Doody i in. (2001) stwierdzili, że leczenie długoterminowe donepezilem skutkuje poprawą wielu obszarów funkcji poznawczych u chorych z różnym stopniem zaawansowania choroby. Podobne wyniki uzyskali Luichi i in. (2004), którzy wykazali korzystny efekt donepezylu po leczeniu 3 i 9 miesięcznym, a także Mohs i in. (2001), którzy stwierdzili korzystne działanie donepezylu na sprawności poznawcze chorych.

Pomimo iż nie uzyskano poprawy w zakresie wykonania testów „czołowych” – TMT B oraz testu Stroopa B, które mierzą różne aspekty pamięci operacyjnej, w trakcie rocznej obserwacji nie odnotowano również pogorszenia w tym zakresie. Wyniki te wskazują, że deficyt czynności kory czołowej jest znacznie bardziej utrwalony i w mniejszym stopniu ulega poprawie po leczeniu, niż zaburzenia szybkości psychomotorycznej, uwagi, czy sprawności behawioralne. Jak dotychczas niewiele badań koncentrowało się na badaniach pamięci operacyjnej, zależnej od czynności kory czołowej, znacznie więcej natomiast dotyczy ogólnych deficytów poznawczych. Nieliczne jak dotychczas badania, stwierdzają zaburzenia funkcji „czołowych” już na początku choroby (Pachana i in. 1996; Ihl 2003). Ihl (2003) stwierdza też, że poprawa tych funkcji jest najbardziej spektakularna na początku choroby. W naszych wcześniejszych badaniach (Borkowska i in. 2003) wykazaliśmy możliwość poprawy funkcji czołowych u chorych leczonych donepezilem, którzy wcześniej nie przyjmowali IChE. Poprawa taka obserwowana była po 3 i 6 miesiącach leczenia. Natomiast w obecnym badaniu, u chorych wcześniej leczonych riwastygminą, nie stwierdziliśmy poprawy w zakresie funkcji czołowych u chorych leczonych donepezilem, ale też nie obserwowano pogorszenia w ciągu rocznej obserwacji. Leczenie donepezilem może więc wykazywać w tym przypadku działanie „protekcyjne” i spowalniać progresję zmian funkcji czołowych.

Poprawa niektórych funkcji poznawczych po leczeniu donepezilem – zarówno po 3, 6, jak i 12 miesiącach u badanych chorych wskazuje, że brak zadawalających efektów w wyniku leczenia jednym lekiem z grupy IChE nie wyklucza korzystnego efektu leczenia innym środkiem z tej grupy. Może to mieć znaczenie praktyczne w leczeniu chorych z chorobą Alzheimera. Podobne wyniki uzyskali

inni autorzy w przypadku chorych z niezadowolającym efektem leczniczym donepezilu, gdzie wykazano pozytywny wpływ późniejszego stosowania rywastygminy (Auriacombe i in. 2002).

Większa dawka donepezilu wykazała korelację z większą poprawą szybkości czytania u badanych chorych, ale tylko po 3 miesiącach leczenia, natomiast po 6 i 12 miesiącach zależności takiej nie stwierdzono. Znajduje to potwierdzenie w doniesieniu Courtney'a i in. (2004), którzy na podstawie badania z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby wykonanego u 565 pacjentów z chorobą Alzheimera o umiarkowanym nasileniu nie potwierdzili takiej zależności w trakcie długoterminowego (48 tygodniowego) leczenia donepezilem.

Uzyskane przez nas wyniki wskazują, że u pacjentów z chorobą Alzheimera, u których uprzednie leczenie rywastygminą nie przyniosło zadawalającego efektu, lub było źle tolerowane, leczenie donepezilem może powodować poprawę niektórych funkcji poznawczych, zwłaszcza związanych z ogólnym funkcjonowaniem poznawczym. Natomiast w stosunku do funkcji czołowych może mieć działanie protekcyjne i spowalniać progresję niekorzystnych zmian w tym zakresie.

Piśmiennictwo

1. Auriacombe S, Pere J, Loria-Kanza Y, Vellas B: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin* 2002, 18, 129–137.
2. Borkowska A, Ziółkowska M, Pilaczyńska E., Fanzlau D, Rybakowski JK: Six months of treatment with donepezil and cognition in patients with Alzheimer disease. *APA New Research 2003 Annual Meeting San Francisco*, s 312.
3. Courtney, C, Farrell, D, Gray, R et al. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial. *Lancet* 2004, 363, 2100–2101.
4. Doody RS, Dunn JK, Clark CM et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, 12, 295–300.
5. Doody RS: Current treatment for Alzheimer Disease: cholinesterase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2003, 64, 11–17.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12, 189–198.
7. Ihl R: The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsych* 2003; 36 suppl 1: 38–43.
8. Johannsen P. Long-term cholinesterase inhibitor treatment of Alzheimer's disease. *CNS drugs* 2004, 18, 757–758.
9. Grossberg G, Irwin P, Satlin A, Mesenbrink P, Spiegel R. Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004, 12, 420–431.
10. Kurz A, Farlow M, Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, 13, 123–128.
11. Lucchi E, Minicuci N, Magnifico F et al. A quantitative analysis of the mini mental state examination on Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. *Arch Gerontol Geriatr* 2004, 9, 253–263.
12. Mohs RC, Cohen L. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Psychopharmacol Bull* 1988, 24, 627–628.

13. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Perdomo CA, Pratt, RD. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, 57, 481–488.
14. Mossello E, Tonon E, Caleri V et al. Effectiveness and safety of cholinesterase inhibitors in elderly subjects with Alzheimer's disease: a "real world" study. *Arch Gerontol Geriatr* 2004, 9, 297–307.
15. Pachana NA, Boone KB, Miller BL, Cummings JL, Berman N: Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1996, 2, 505–510
16. Reitan RM. The relation of the trail making test to organic brain damage. *J Cons Psychol* 1958, 19, 393–394.
17. Relkin NR, Reichman WE, Orazem J, McRae T: A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, 16, 15–24.
18. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exper Psychol* 1935, 18, 643–661.
19. Wilcock G, Howe I, Coles H et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003, 20, 777–789.
20. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Practice* 2002, 56, 441–446.
21. Winblad, B, Jelic, V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, 18, 2–8.