

Perbandingan Efektivitas Penggunaan Donepezil dan Memantine Terhadap Perbaikan Fungsi Kognitif pada Penyakit Alzheimer

Khairun N. H. Alamri,¹ Jimmy Posangi,² Edward Nangoy²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Farmakologi Klinik dan Terapi Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Email: putrialamri5678@gmail.com

Abstract: Pharmacological therapy for Alzheimer's disease are cholinesterase inhibitors (donepezil) and N-methyl-D-aspartate (memantine) receptor antagonists. The use of donepezil and memantine in elderly patients must be considered because they can affect the pharmacokinetic process of drugs and the effect of drugs on the body. The aim of the study was knowing the difference in the effectiveness of using Donepezil and Memantine on the improvement of cognitive function in Alzheimer's patients. This study was in the form of a literature review with data searches using three databases, namely Pubmed, ClinicalKey, Science Direct. Keywords used are Donepezil AND Cognitive AND Alzheimer, Memantine AND Cognitive AND Alzheimer. After being selected, 12 literature was obtained based on inclusion and exclusion criteria. In this study, Donepezil and memantine are beneficial in improving cognitive function in moderate to severe Alzheimer's disease but side effects tend to be more frequent with the use of donepezil than memantine. donepezil and memantine can be combined for the treatment of Alzheimer's disease but must pay attention to the effectiveness in clinical evaluation of patients and the cost effectiveness of the combination. Conclusion: Memantine and donepezil are effective and safe to use as therapy for moderate to severe Alzheimer's disease. Donepezil and memantine combination therapy is more effective than donepezil or memantine monotherapy.

Keywords: Donepezil, Memantine, Cognitive, Alzheimer

Abstrak: Terapi farmakologi untuk penyakit alzheimer adalah inhibitor kolinesterase (donepezil) dan antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (memantine). Penggunaan donepezil dan memantine pada pasien lanjut usia harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi proses farmakokinetik obat dan efek obat terhadap tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas penggunaan Donepezil dan Memantine terhadap peningkatan fungsi kognitif pada pasien Alzheimer. Penelitian ini berbentuk *Literature Review* dengan pencarian data menggunakan tiga database yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey*, *Science Direct*. Kata kunci yang digunakan adalah *Donepezil AND Cognitive AND Alzheimer*, *Memantine AND Cognitive AND Alzheimer*. Setelah dipilih, diperoleh 12 literatur berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam penelitian ini, Donepezil dan memantine bermanfaat dalam meningkatkan fungsi kognitif pada penyakit Alzheimer sedang hingga berat tetapi efek sampingnya cenderung lebih sering dengan penggunaan donepezil daripada memantine. donepezil dan memantine dapat digabungkan untuk pengobatan penyakit Alzheimer tetapi harus memperhatikan keefektifan dalam evaluasi klinis pasien dan efektivitas biaya dari kombinasi tersebut. Kesimpulan: Memantine dan donepezil efektif dan aman digunakan sebagai terapi penyakit Alzheimer sedang hingga berat. Terapi kombinasi donepezil dan memantine lebih efektif dibandingkan dengan monoterapi donepezil atau memantine.

Kata Kunci : *Donepezil, Memantine, Cognitive, Alzheimer*

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif secara progresif.¹ Penyakit Alzheimer meningkat pada orang-orang yang berusia 65 tahun atau lebih disertai penurunan progresif dalam memori, pemikiran, Bahasa dan kapasitas belajar.² Penurunan fungsi kognitif pada lansia adalah penyebab terbesar terjadinya ketidakmampuan dalam melakukan aktivitas sehari-hari secara normal, dan juga alasan tersering yang mengakibatkan ketergantungan terhadap orang lain untuk merawat diri sendiri.³ Gangguan fungsi kognitif terjadi ketika seseorang mengalami kesulitan dalam mengingat, mempelajari hal-hal baru, berkonsentrasi, serta mengambil keputusan yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari.⁴ Sampai saat ini, pengobatan yang tersedia pada penyakit Alzheimer hanya memberikan manfaat simptomatik berupa perbaikan fungsi kognitif, tidak ada yang dapat memperlambat atau menghentikan perkembangan penyakit. Dua kelas utama obat yang direkomendasikan oleh Food and Drug Administration (FDA) untuk terapi farmakologis adalah inhibitor kolinesterase (donepezil) dan antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (memantine).¹ Penggunaan donepezil dan memantine pada pasien lansia harus diperhatikan karena sering terjadi penurunan fungsi fisiologi tubuh yang dapat mempengaruhi proses farmakokinetik obat sehingga pada akhirnya akan mempengaruhi efek obat terhadap tubuh. Selain itu, dengan bertambahnya usia sering terjadi kondisi medis yang kompleks dengan lebih dari satu penyakit yang dialami sehingga pengobatan menjadi kompleks. Hal ini membuat penggunaan obat pada usia lanjut memerlukan perhatian khusus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini untuk Mengetahui perbedaan efektivitas penggunaan *Donepezil* dan *Memantine* Terhadap perbaikan fungsi kognitif pasien Alzheimer. Penelitian ini menggunakan

rancangan metode literature review dengan identifikasi, evaluasi, serta interpretasi terhadap semua hasil penelitian terkait topik tertentu. Metode *literature review*, merangkum hasil-hasil penelitian primer dalam penyajian fakta yang lebih komprehensif serta berimbang. Dilakukan pencarian data berupa jurnal penelitian dengan menggunakan tiga database yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Science Direct*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu *Donepezil AND Cognitive AND Alzheimer* dan *Memantine AND Cognitive AND Alzheimer*.

Kriteria inklusi dan Eksklusi

Strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS framework. *Population/problem* yaitu populasi atau masalah yang akan dianalisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Intervention* yaitu suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Comparison* yaitu intervensi atau penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembanding, jika tidak ada bisa menggunakan kelompok kontrol dalam studi yang terpilih. *Outcome* yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Study design* yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan di *review*.

HASIL PENELITIAN

Terdapat 12 literatur yang membahas tentang perbandingan efektivitas penggunaan donepezil dan memantine terhadap perbaikan fungsi kognitif pada penyakit alzheimer. Semua jurnal tersebut adalah jurnal internasional yang dilakukan pencarian dari database *PubMed*, *Google Scholar* dan *Science Direct* dengan mengetikkan kata kunci "*Donepezil AND Cognitive AND Alzheimer* dan *Memantine AND Cognitive AND Alzheimer*" yang

kemudian dianalisis menggunakan tabel untuk menganalisis dari pokok pembahasan, hasil studi, sehingga

mengetahui persamaan dan perbedaan dari jurnal-jurnal tersebut (Tabel 2)

Tabel 1. Kriteria Inklusi dan Eksklusi dalam *Literature Review*

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
Populasi	Penderita Alzheimer sedang berat	Selain Penderita Alzheimer sedang - berat
Intervensi	Pemberian Donepezil	-
Pembanding	Pemberian Memantine	-
Hasil	Perbaikan fungsi kognitif	
Desain Studi	Original artikel Review penelitian	Tidak tersedia full text
Tahun Publikasi	2011-2020	Sebelum tahun 2011
Bahasa	Inggris, Indonesia	Selain Bahasa Inggris dan Indonesia

Tabel 2. Keterangan Studi *Literature Review*

Nama, Tahun, Judul	Pokok Pembahasan	Hasil
Kishi dkk (2018)., “ <i>Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe alzheimer’s disease: a meta analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials</i> ” ⁵	Membahas mengenai terapi memantine pada pasien jepang dengan penyakit alzheimer sedang-berat.	Hasil analisis data menunjukkan penggunaan memantine terbukti secara signifikan meningkatkan gangguan fungsi kognitif dan perilaku. Memantine memperbaiki gejala positif gangguan perilaku (delusi, agresi, dan gangguan irama diurnal), tidak meningkatkan gejala negatif seperti gangguan mood. Memantine dikaitkan dengan efek mengantuk yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol.
Saint-Laurent Thibault dkk (2015)., “ <i>Cost-utility analysis of memantine extended release added to cholinesterase inhibitors compared to cholinesterase inhibitor mono-therapy for the treatment of moderate-to-severe dementia of the alzheimer’s type in the US.</i> ” ⁶	Membahas mengenai efektivitas biaya sebagai terapi tambahan untuk inhibitor kolinesterase untuk pengobatan pasien dengan penyakit alzheimer sedang-berat baik dari pembayar perawatan kesehatan dan perspektif masyarakat lebih dari 3 tahun jika dibandingkan dengan monoterapi AChEI di Amerika Serikat.	Studi efektivitas biaya ini menunjukkan bahwa memantine ER, dalam kombinasi dengan AChEI, yang diberikan selama 3 tahun adalah pilihan pengobatan yang hemat biaya untuk pasien dengan penyakit alzheimer sedang hingga berat di AS. Dalam analisis kasus dasar, terapi kombinasi memantine ER/ AChEI mendominasi monoterapi AChEI dari perspektif masyarakat, dengan hasil klinis yang lebih baik dan mengurangi total biaya sosial. Selain itu, pasien yang menerima memantine ER /AChEI menghabiskan lebih banyak waktu untuk tinggal di komunitas (yaitu, tidak tinggal di institusi) dan lebih sedikit waktu pada tahap penyakit alzheimer yang parah.
J. Jia dkk (2017)., “ <i>Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer’s Disease : A Randomized Controlled Trial</i> ” ⁷	Membahas mengenai keefektifan donepezil untuk pasien Cina dengan penyakit alzheimer berat	Hasil penelitian menunjukkan donepezil terbukti berperan dalam peningkatan fungsi kognitif dibanding kelompok placebo dilihat dari skor MMSE, SIB dan CIBIC-plus. 43.4% subjek penelitian mengalami paling sedikit satu efek samping, tapi hanya efek samping ringan-sedang. Efek samping berupa gejala GI, pusing, sinus bradikardia, dan perpanjangan interval Q-T yang paling sering dilaporkan. Dilaporkan juga donepezil dapat menyebabkan blok atrioventrikular III dan sindrom interval QT, yang menunjukkan bahwa donepezil mempengaruhi sistem konduksi jantung.
M. Knapp dkk (2016)., “ <i>Cost-effectiveness of donepezil and</i>	Membahas mengenai melanjutkan donepezil, menghentikan donepezil,	Pada pasien penyakit alzheimer sedang atau berat yang telah diterapi dengan donepezil menunjukkan melanjutkan terapi donepezil selama 52 minggu lebih

<p><i>memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial).</i>⁸</p>	<p>menghen-tikan donepezil dan mulai memantine serta kombinasi donepezil dan memantine dalam hal biaya, fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari, dan kualitas hidup terkait kesehatan</p>	<p>hemat biaya daripada penghentian donepezil mengingat kognisi, aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup terkait kesehatan. Memulai terapi memantine juga lebih hemat biaya daripada penghentian donepezil. Kombinasi terapi donepezil dan memantine tidak lebih hemat biaya daripada terapi dengan donepezil saja.</p>
<p>T.Kishi dkk., (2017) <i>"Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta Analysis"</i>⁹</p>	<p>Membahas mengenai efektivitas dan keamanan memantine pada penyakit alzheimer</p>	<p>Hasil penelitian mendukung pemberian memantine sebagai obat anti-demensia lini pertama untuk pengobatan penyakit alzheimer. Hasil saat ini menunjukkan bahwa penamba-han memantine ke ChEI, terutama donepezil, dapat memberikan manfaat lebih lanjut dalam mengobati penyakit alzheimer dan gejalanya demensia serta gangguan perilaku.</p>
<p>Sabbagh dkk (2016)., <i>"Clinical Recommendations for the use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease in the Asia-Pacific Region"</i>¹⁰</p>	<p>Membahas mengenai penggunaan donepezil 23 mg pada pasien penyakit alzheimer sedang-berat.</p>	<p>Dalam studi fase III global (studi 326) pada pasien dengan penyakit alzheimer sedang hingga berat, donepezil 23 mg/hari menunjuk-kan perbaikan fungsi kognitif yang jauh lebih besar dibandingkan donepezil 10 mg/hari, dengan perbedaan antara pengobatan dalam perubahan rata-rata pada <i>severe impairment battery</i>. skor 2,2 poin (p <0,001) pada keseluruhan populasi dan 3,1 poin (p <0,001) pada pasien dengan penyakit alzheimer lanjut. Sebuah subanalisis dari penelitian 326 menunjukkan bahwa manfaat dan risiko yang terkait dengan donepezil 23 mg/hari dibandingkan dengan donepezil 10 mg/hari pada pasien Asia dengan penyakit alzheimer sedang hingga berat sebanding dengan populasi penelitian global.</p>
<p>Grossberg dkk (2018)., <i>"Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors"</i>¹¹</p>	<p>Membahas mengenai efek memantine ER pada pasien alzheimer sedang-berat yang telah diterapi dengan inhibitor kolinestera.</p>	<p>Studi ini menunjukkan bahwa pengobatan memantine ER pada pasien dengan penyakit alzheimer sedang sampai berat yang secara bersamaan menggunakan ChEIs menghasil-kan perbaikan dan stabilisasi gejala secara dini dan dibandingkan dengan pengobatan ChEIS saja. Memantine ER memberikan manfaat di beberapa domain klinis termasuk pada perbaikan fungsi kognitif dan gangguan perilaku. Sehingga menunjukkan manfaat penting secara klinis bagi pasien.</p>
<p>Howard dkk., (2012) <i>"Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease"</i>¹²</p>	<p>Membahas mengenai penggunaan donepezil dan memantine atau kombinasi donepezil-memantine pada pasien penyakit alzheimer sedang-berat yang telah menggunakan donepezil.</p>	<p>Pada pasien dengan penyakit Alzheimer sedang atau berat, pengobatan lanjutan dengan donepezil dikaitkan dengan manfaat kognitif yang melebihi perbedaan minimum penting secara klinis dan dengan manfaat fungsional yang signifikan selama 12 bulan.</p>
<p>Molino dkk., (2016) <i>"Efficacy of Meman-tine, Donepezil, or Their Association in Moderate-Severe Alzheimer's Disease: A Review of Clinical Trials"</i>.¹³</p>	<p>Membahas mengenai bukti dari uji klinis tentang efektivitas memantine, donepezil, atau dua obat yang berhubungan dalam menangani penyakit alzheimer sedang-berat</p>	<p>Hasil penelitian tidak ada bukti yang ditemukan tentang keuntungan signifikan dari asosiasi memantine-donepezil.</p>

<p>Chen dkk., (2017) “<i>Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A metaanalysis</i>”¹⁴</p>	<p>Membahas mengenai efek pengobatan antara monoterapi donepezil versus kombinasi dengan memantine untuk penyakit Alzheimer.</p>	<p>Hasil penelitian kombinasi donepezil dan memantine menyebabkan peningkatan yang lebih besar dalam fungsi kognitif, BPSD, dan fungsi global dibandingkan dengan donepezil sendiri pada pasien dengan penyakit Alzheimer sedang sampai berat.</p>
<p>Knight dkk., (2018) “<i>A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia</i>”¹⁵</p>	<p>Membahas mengenai efektivitas inhibitor asetilkolinesterase dan memantine dalam mengobati gejala kognitif demensia</p>	<p>Hasil penelitian perkiraan efek mendukung AChEI dan memantine pada 6 bulan. <i>Acetylcholinesterase inhibitors</i> (AChEIs) dan memantine biasanya digunakan dalam manajemen demensia. Dalam praktik klinis rutin, demensia sering dipantau melalui Pemeriksaan <i>Mini Mental State Examination</i> (MMSE). Kami melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis efek obat ini pada skor MMSE. Ringkasan: Delapan puluh percobaan diidentifikasi. Dikumpulkan perkiraan efek mendukung AChEI dan memantine pada 6 bulan. Meta-regresi menunjukkan bahwa subtype demensia adalah moderator dari efek pengobatan AChEI, dengan efek tersebut pengobatan versus kontrol dua kali lebih tinggi untuk pasien dengan penyakit Parkinson demensia/ demensia dengan badan Lewy (2,11 MMSE poin dalam 6 bulan) seperti pada pasien dengan Alzheimer</p>
<p>Zhang & Marc (2018) “<i>Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer’s disease in Chinese patients</i>”¹⁶</p>	<p>Membahas mengenai kemanjuran klinis dan keamanan donepezil dalam pengobatan penyakit Alzheimer.</p>	<p>Hasil penelitian menunjukkan donepezil terbukti efektif dan aman digunakan pada pasien penyakit alzheimer, dosis yang lebih rendah (5 mg/hari) dan durasi yang lebih singkat (12 atau 16 minggu) di sebagian besar membuat pasien penyakit alzheimer di Cina yang menggunakan donepezil memiliki keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan pasien dalam penelitian di negara-negara Barat dan Jepang. Efek samping yang paling umum dari penggunaan donepezil pada pasien penyakit alzheimer di Cina yaitu pusing, gejala gastrointestinal (mual, kehilangan nafsu makan, muntah, diare, dan sembelit), insomnia, sinus bradikardia, perpanjangan interval QT dan agitasi.</p>

BAHASAN

Efektivitas Penggunaan Donepezil

Terdapat tiga literatur yang direview mengenai efektivitas penggunaan donepezil pada penyakit alzheimer sedang sampai berat. Ketiga literatur melaporkan donepezil terbukti efektif dalam perbaikan fungsi kognitif pada penyakit alzheimer sedang sampai berat. pada literatur pertama yakni penelitian J. Jia dkk pasien diberikan terapi donepezil selama 24 minggu dengan dosis 5 mg selama 6 minggu dan dosis 10 mg selama 18 minggu, dengan dosis tersebut setelah dievaluasi donepezil terbukti efektif dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien yang terlihat pada skor

SIB. Pada penelitian ini juga dilaporkan lima efek samping yang terkait dengan donepezil yaitu sinus bradikardia, anoreksia, perpanjangan interval Q-T, pusing dan diare.⁷ Penelitian J.Jia dkk didukung oleh hasil penelitian Sabbagh dkk, yang dalam penelitiannya melaporkan bahwa terapi donepezil dengan dosis 23 mg/hari terbukti lebih efektif dibandingkan terapi donepezil dengan dosis 10 mg/hari namun efek samping juga lebih banyak ditemukan pada pasien yang menggunakan donepezil dengan dosis 23 mg/hari terutama pada pasien yang memiliki berat badan rendah (<55 kg). Pada penelitian ini juga dilaporkan kontraindikasi dari

donepezil yaitu berat badan rendah (<55 kg), riwayat perdarahan gastrointestinal, dan blok atrioventrikular.¹⁰

Literatur ketiga yakni penelitian Zhang & Marc dkk juga mendukung 2 literatur sebelumnya dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa donepezil terbukti efektif dan aman digunakan pada pasien penyakit alzheimer, dosis yang lebih rendah (5 mg/hari) dan durasi yang lebih singkat (12 atau 16 minggu) membuat pasien penyakit alzheimer di Cina memiliki keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan pasien di negara-negara Barat dan Jepang. Efek samping yang paling umum dari penggunaan donepezil pada pasien penyakit alzheimer di Cina yaitu pusing, gejala gastrointestinal (mual, kehilangan nafsu makan, muntah, diare, dan sembelit), insomnia, sinus bradikardia, perpanjangan interval QT dan agitasi.¹⁶

Berdasarkan tiga literatur yang direview mengenai efektivitas penggunaan donepezil terlihat bahwa semakin tinggi dosis yaitu 23 mg/hari sebagai dosis maksimal donepezil maka semakin tinggi tingkat perbaikan terhadap fungsi kognitif namun efek samping yang ditimbulkan juga lebih banyak.¹⁰ Donepezil merupakan inhibitor kolinesterase yang menekan kolinesterase dan menurunkan degradasi kolin, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan asetilkolin di otak. Kadar asetilkolin yang tinggi dapat memperpanjang interval QT dan menurunkan tekanan darah. Donepezil juga dapat menginduksi blok atrioventrikular III dan sindrom interval QT.⁷

Efektivitas Penggunaan Memantine

Terdapat dua literatur mengenai efektivitas penggunaan memantine pada penyakit alzheimer sedang sampai berat. Kedua literatur melaporkan bahwa memantine efektif terhadap perbaikan fungsi kognitif pada penyakit alzheimer sedang sampai berat. literatur pertama yakni penelitian oleh Kishi dkk melaporkan bahwa terapi memantine secara signifikan memperbaiki gangguan fungsi kognitif dan perilaku. Pada gangguan perilaku

memantine memperbaiki gejala positif berupa delusi, agresi, dan gangguan irama diurnal. Dalam penelitian ini juga dilaporkan bahwa memantine mempunyai efek mengantuk yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁵ Penelitian Kishi dkk didukung oleh hasil penelitian Grossberg dkk yang melaporkan bahwa terapi memantine ER menghasilkan perbaikan dan stabilisasi gejala secara dini dibandingkan dengan terapi donepezil saja.¹¹ Penelitian T. Kishi dkk juga mendukung pemberian memantine sebagai obat anti-demensia lini pertama untuk pengobatan penyakit alzheimer. Hasil saat ini menunjukkan bahwa penambahan memantine ke ChEI, terutama donepezil, dapat memberikan manfaat lebih lanjut dalam mengobati penyakit alzheimer dan gejalanya demensia serta gangguan perilaku.⁹

Berdasarkan tiga literatur yang direview mengenai efektivitas penggunaan memantine terlihat bahwa terapi memantine bermanfaat pada gangguan fungsi kognitif dan gangguan perilaku pada penyakit alzheimer sedang sampai berat dan perbaikan gejala yang terjadi lebih dini dibandingkan dengan terapi donepezil.

Perbandingan efektivitas terapi kombinasi donepezil dan memantine dengan monoterapi donepezil atau memantine pada penyakit alzheimer

Terdapat empat literatur yang membahas mengenai terapi kombinasi donepezil dan memantine pada penyakit alzheimer sedang sampai berat. Penelitian Knight dkk melaporkan terapi kombinasi donepezil dan memantine selama 6 bulan dapat meningkatkan fungsi kognitif yang terlihat pada skor MMSE.¹⁵ Hasil penelitian Knight dkk didukung oleh penelitian Chen dkk yang melaporkan bahwa kombinasi donepezil dan memantine menyebabkan peningkatan yang lebih besar dalam fungsi kognitif, BPSD (*Behavioral and psychological symptoms of dementia*), dan fungsi global dibandingkan dengan monoterapi donepezil pada pasien alzheimer sedang sampai berat.¹⁴

Sebaliknya penelitian Molino dkk melaporkan terapi donepezil dan memantine terbukti efektif pada penyakit alzheimer sedang sampai berat namung tidak ditemukan tentang keuntungan dari kombinasi terapi memantine dan donepezil.¹³ Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Howard dkk yang melaporkan pada 295 pasien penyakit alzheimer sedang sampai berat yang telah menerima donepezil selama 3 bulan bahwa lanjutkan terapi dengan donepezil lebih bermanfaat pada fungsi kognitif yang signifikan selama 12 bulan dibandingkan dengan memulai terapi memantine maupun kombinasi donepezil dan memantine.¹²

Penelitian Knight dkk dan Chen dkk sesuai dengan panduan praktik klinis demensia tahun 2015. Dalam panduan praktik klinis demensia tahun 2015 mendukung penambahan memantine terhadap golongan inhibitor kolinesterase terutama donepezil pada pasien alzheimer sedang sampai berat Karena kombinasi terapi donepezil dan memantine menunjukkan perlambatan penurunan fungsi kognitif dan fungsional dibandingkan dengan yang menerima terapi donepezil saja.¹⁷

Berdasarkan empat literatur yang telah direview terlihat bahwa terapi kombinasi donepezil dan memantine lebih bermanfaat dibandingkan dengan monoterapi donepezil dan memantine pada pasien penyakit alzheimer sedang sampai berat.

Perbandingan efektivitas biaya terapi kombinasi donepezil dan memantine dengan monoterapi donepezil atau memantine pada penyakit alzheimer

Terdapat dua literatur yang membahas mengenai efektivitas biaya terapi kombinasi donepezil dan memantine. Penelitian Saint-Laurent Thibault dkk melaporkan memantine dalam kombinasi dengan donepezil yang diberikan selama 3 tahun adalah pilihan pengobatan yang hemat biaya untuk pasien dengan penyakit alzheimer sedang hingga berat di AS. Dalam analisis kasus dasar, terapi kombinasi memantine ER dan donepezil

mendominasi monoterapi donepezil dari perspektif masyarakat, dengan hasil klinis yang lebih baik dan mengurangi total biaya perawatan. Selain itu, pasien yang menerima terapi kombinasi memantine dan donepezil menghabiskan lebih banyak waktu untuk tinggal di komunitas (tidak tinggal di institusi) dan lebih sedikit yang mencapai tahap penyakit alzheimer yang berat.⁶ Sebaliknya, penelitian M. Knapp dkk melaporkan terapi donepezil selama 52 minggu atau memulai terapi memantine lebih hemat biaya daripada penghentian terapi donepezil mengingat kognisi, aktivitas sehari-hari dan kualitas hidup terkait kesehatan. Terapi kombinasi donepezil dan memantine memiliki penyesuaian biaya kesehatan dan perawatan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan terapi donepezil saja namun perbedaannya tidak signifikan secara statistik.⁸

Berdasarkan dua literatur yang telah direview terlihat bahwa terapi kombinasi donepezil dan memantine menguntungkan secara biaya dan didukung oleh hasil klinis dan kualitas hidup yang lebih baik pada pasien penyakit alzheimer sedang sampai berat.

SIMPULAN

Donepezil cukup efektif dalam perbaikan fungsi kognitif pada pasien penyakit alzheimer sedang sampai berat, namun harus memperhatikan kontraindikasi yaitu berat badan rendah (<55 kg), riwayat perdarahan gastrointestinal, dan blok atrioventrikular. Memantine cukup efektif dalam perbaikan fungsi kognitif dan gangguan perilaku seperti delusi, agitasi dan gangguan irama diurnal pada pasien penyakit alzheimer sedang sampai berat. Terapi kombinasi donepezil dan memantine lebih efektif pada pasien dibandingkan dengan monoterapi donepezil atau memantine pada penyakit alzheimer sedang sampai berat.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dou KX, Tan MS, Tan CC, Cao XP, Hou XH, Guo QH, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: A network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimer's Res Ther.* 2018;10(1):1–10.
2. Duthey BB. *Priority Medicines for Europe and the World " A Public Health Approach to Innovation "* London: London Academic Press, 2013.
3. Reuser M, Bonneux, Willekens F. The Effect of Risk Factors on the Duration of Cognitive Impairment. *Netspar Discussion Paper.* 2010;1:1–27.
4. Rini SS, Kuswardhani T, Aryana S. Faktor- Faktor yang Berhubungan dengan Gangguan Kognitif pada Lansia di Panti Sosial Tresna Werdha Wana Seraya Denpasar. *Jurnal Penyakit Dalam Udayana* 2018;2(2):32-37.
5. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2018;14:2915-22.
6. Thibault CSL, Stillman IÖ, Chen S, Getsios D, Proskorovsky I, Hernandez L, et al. Cost-utility analysis of memantine extended release added to cholinesterase inhibitors compared to cholinesterase inhibitor monotherapy for the treatment of moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type in the US.. *J Med Econ* 2015;18(11):930-43.
7. Jia J, Wei C, Jia L, Tang Y, Liang J, Zhou A, et al. Efficacy and Safety of Donepezil in Chinese Patients with Severe Alzheimer's Disease : A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2017;56(4):1495–504.
8. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry* 2017;32(12):1205-16.
9. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2017;60(2):401–25.
10. Sabbagh M, Han S, Kim S, Na H, Lee J, Kandiah N, et al. Clinical Recommendations for the Use of Donepezil 23 mg in Moderate-to-Severe Alzheimer ' s Disease in the Asia-Pacific Region. 2016;85013:382–95.
11. Grossberg GT, Alva G, Hendrix S, Ellison N, Kane MC, Edwards J. Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors. 2018;32(3): 173-8.
12. Ritchie C, Ph D, Baldwin A, Psych MRC, Barber R, Burns A, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. 2012;16:895–900.
13. Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: A review of clinical trials. *Sci World J.* 2013 Oct 29;2013:925702.
14. Chen R, Chan PT, Chu H, Lin YC, Chang PC, Chen CY, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-

- analysis. *PLoS One*. 2017;12(8): 1–14
15. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45:135–48.
16. Zhang N, Gordon ML. Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients. 2018;13: 1964–9.
17. Anam Paulus dkk. *Panduan Praktik Klinik Diagnosis dan Penatalaksanaan Demensia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015