

Prehľadová práca

**Rivastigmín v liečbe demencie pri Alzheimerovej chorobe
– prehľad aktuálnej odbornej literatúry**

Ivan Dóci, Aneta Bednářová, Jana Vančíková

Súhrn

Prehľadová práca prináša aktuálne informácie z odbornej literatúry o rivastigmíne, ktorý sa využíva pri liečbe dementného syndrómu pri Alzheimerovej chorobe. Klinickými štúdiami aj v praxi je preukázaná jeho účinnosť pri liečbe kognitívnych a behaviorálnych zmien. Rivastigmín je jediný duálny inhibítor cholinesteráz. Vzhľadom k svojmu metabolizmu, ktorý prebieha priamo na mieste receptora a minimálne zaťažuje organizmus, je riziko liekových interakcií nízke. Vo svetovej literatúre sa v posledných rokoch objavilo viac článkov a výsledkov štúdií, ktoré opisujú aj novšiu formu podávania rivastigmínu – transdermálnu náplasť. Táto forma podania má oproti podávaniu rivastigmínu per os niektoré výhody, ktoré potvrdil aj klinický výskum. Autori ďalej referujú aj o niektorých prácach, ktoré opisujú využitie rivastigmínu v ďalších, off-label indikáciách (napríklad ako prídavná liečba Downovho syndrómu, alebo kognitívnych porúch pri schizofrénii).

Kľúčové slová: Alzheimerova choroba, inhibitory cholinesteráz, rivastigmín, rivastigmín - transdermálna náplasť.

Summary

This article reviews the current literature on rivastigmine, which is used in the treatment of dementia in Alzheimer's disease. Clinical studies and also clinical practice demonstrated its efficacy in the treatment of cognitive and behavioral changes in Alzheimers dementia. Rivastigmine is the only dual inhibitor of cholinesterase. Due to its metabolism, which takes place directly at the receptor site, it has minimum side effects and the risk of drug interactions is therefore low. In the world literature in recent years there are more articles and results of studies that describe the newer form of administration of rivastigmine - transdermal patch. This form of administration compared with rivastigmine orally has some benefits that are proven by clinical research. This review also reports about some papers describing the use of rivastigmine in off-label indications (such as adjunctive therapy in Down's syndrome and in cognitive disorders in schizophrenia).

Key words: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, rivastigmine, rivastigmine - transdermal patch.

Úvod

Rivastigmín patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibitory cholinesterázy. Je to karbamátový derivát, jediný duálny inhibítor cholinesteráz – ako jediné liečivo súčasne inhibuje acetylcholinesterázu i butyrylcholinesterázu. Inhibitory acetylcholinesteráz sú liekmi prvej voľby pri liečbe Alzheimerovej choroby ľahkého a stredne ťažkého stupňa. Terapeutický efekt spočíva vo zvýšenej ponuke acetylcholínu, a tým aj zvýšenej cholinergickej transmisii v CNS. Toto zvýšenie je dosiahnuté tým, že rivastigmín blokuje katabolické enzýmy – acetylcholinesterázu aj butyrylcholinesterázu. Butyrylcholinesteráza je enzým, ktorého aktivita narastá s rozvojom demencie, s progresiou demencie jej aktivita rastie a preberá katabolické funkcie acetylcholinesterázy (Bouček a Pidrman, 2005).

Rivastigmín je pseudoreverzibilný inhibítor acetylcholinesteráz. Pseudoreverzibilný v tomto prípade znamená, že inhibícia enzýmu síce trvá 12 hodín, ale molekula rivastigmínu je viazaná na receptor iba 30-60 minút. Potom je metabolizovaná.

Rivastigmín sa dobre vstrebáva z gastroenterálneho traktu a maximum plazmatickej hladiny dosahuje za menej ako dve hodiny. Keďže je priamo metabolizovaný cholinesterázou, tak prakticky nezaťažuje pečeň. Rivastigmín vykazuje 40% väzbu na plazmatické bielkoviny (donepezil 96%). Rivastigmín má biologický polčas okolo 2 hodín, napriek tomu jeho efekt v organizme pretrváva 12 hodín pri perorálnom podaní. V súčasnosti máme už k dispozícii transdermálne náplaste, ktoré sa prilepujú na pokožku pacienta raz denne (Bouček a Pidrman, 2005).

Pri rivastigmíne je preukázaná účinnosť pri liečbe kognitívnych, behaviorálnych zmien i aktivít denného života. Vzhľadom k svojmu metabolizmu, ktorý prebieha priamo na mieste receptora, minimálne zaťažuje organizmus a riziko

II. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice
Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Ivan Dóci, PhD.,
II. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP, Rastislavova 43,
041 90 Košice

liekových interakcií je preto veľmi nízke. Nežiaduce účinky sú hlavne z oblasti gastrointestinálneho traktu, napr. nechutenstvo, vracanie, hnačky, nauzea. Podávanie rivastigmínu vedie k zníženiu dávok antipsychotík, antidepresív aj anxiolytík (Bouček a Pidrman, 2005).

Farmakokinetika rivastigmínu

Rivastigmin sa v 97 % odbúrava enzýmami, ktoré sám blokuje, čo má za následok minimálne interakcie s inými farmakami. Pri podaní perorálnej formy rivastigmínu rýchlo dosahuje vrchol plazmatickej koncentrácie. To pravdepodobne spôsobuje mechanizmom centrálnej inhibície cholinesteráz nežiaduce gastrointestinálne účinky (nejčastejšie nechutenstvo, nauzea, vomitus, hnačky). V niektorých prípadoch to znemožňuje titráciu z minimálnej účinnej dávky (2×3 mg) až na najúčinnjšiu dávku (2×6 mg). Vstrebávanie tiež ovplyvňuje príjem potravy (Cumplings a kol., 2007).

Rivastigmin vo forme transdermálnych náplastí

Podávanie rivastigmínu vo forme transdermálnych náplastí má tú výhodu, že sa účinná látka vstrebáva pomalšie a z toho dôvodu sú vedľajšie účinky menej výrazné. V porovnávacej štúdií rivastigmínu v kapsliach a v náplastiach bolo zistené, že po podaní kapsúl sa t-max dosahuje približne za jednu hodinu, ale pri náplasti približne za 8 hodín. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (c-max) bola po podaní náplastovej formy nižšia ako po podaní kapsúl. Podanie rivastigmínu vo forme transdermálnych náplastí sa preto v súčasnosti považuje za lepšiu liekovú formu z pohľadu udržania stálej koncentrácie látky v plazme a výskytu nežiaducich vedľajších účinkov ako podanie perorálnej formy rivastigmínu – kapsúl alebo roztoku (Lefèvre a kol., 2008; Mercier a kol., 2007).

Vo veľkej klinickej štúdií, ktorá porovnávala účinok a nežiaduce účinky rivastigmínu pri transdermálnej aplikácii a pri užívaní perorálnej formy, sa zistila lepšia tolerancia rivastigmínu pri transdermálnej aplikácii. Z nežiaducich účinkov sa pri náplastiach s dávkou 9,5 mg denne trikrát menej objavili gastrointestinálne obtiaže (nevoľnosť, nauzea, hnačky) v porovnaní s perorálnym užitím lieku v dávke 12 mg/deň (Winblad, 2007). Tento vylepšený profil znášanlivosti pri transdermálnej aplikácii umožňuje ľahší prístup k cieľovej terapeutickú dávku (Kirz, 2009). Grosberg s kolektívom (2013) dokázali, že vyššia dávka rivastigmínu vo forme náplasti (13,3 mg denne) zlepšila denné fungovanie osôb s ľahkou až stredne ťažkou demenciou. Farlow a kol. (2013) zistili vyššiu účinnosť 13,3 mg/24 hod. versus 4,6 mg/24 hod. rivastigmínu vo forme náplasti pri ťažkej forme demencie Alzheimerovho typu. René so spolupracovníkmi (2013) zisťovali vo svojom výskume spokojnosť užívateľov a ich opatrovníkov s transdermálnymi náplastami. Z publikovaných záverov vyplýva, že väčšina opatrovníkov pacientov s ľahkou až ťažkou formou Alzheimerovej demencie preferovala transdermálnu náplasť pred perorálnym použitím rivastigmínu. Udávali celkovú spokojnosť s liečbou a oceňovali jednoduchosť použitia. Podobné závery výskumu publikovali aj Articus a kol. (2011) na základe

svojej 24-týždňov trvajúcej štúdie, v ktorej podávali 9,5 mg rivastigmínu denne pacientom s Alzheimerovou demenciou s MMSE v rozmedzí 10-24 bodov.

Z ďalších nových výskumov je zaujímavá rozsiahla štúdia kanadských autorov (Gauthier a kol., 2013), ktorú začalo 1204 pacientov, analyzovaných bolo 969 pacientov, ktorí boli liečení a sledovaní rivastigmínom 18 mesiacov. Štúdia potvrdila účinnosť rivastigmínu vo forme náplasti u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou Alzheimerovou demenciou.

Aj nemeckí autori (Seibert a kol., 2012) sa rozhodli overiť účinnosť rivastigmínovej transdermálnej náplaste v bežnej ambulantnej praxi v svojej krajine. K realizácii tejto štúdie ich podnietil fakt, že liečba Alzheimerovej demencie inhibítormi cholinesterázy je v mnohých prípadoch predčasne ukončovaná pre gastrointestinálne vedľajšie účinky. Do štúdie bolo zaradených 1113 pacientov. Výsledky výskumu potvrdili literárne údaje o účinnosti rivastigmínu na kognitívne funkcie u pacientov s demenciou Alzheimerovho typu.

Aj japonskí autori uskutočnili výskum účinnosti rivastigmínu vo forme transdermálnej náplasti (Nakamura a kol., 2011). V úvode svojho článku konštatujú, že roku 2011 bol rivastigmin – transdermálna náplasť povolená na liečbu demencie pri Alzheimerovej chorobe v 64 krajinách sveta. Autori uskutočnili 24-týždňovú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti 5cm a 10 cm náplasti (prestup liečiva 4,6mg a 9,5mg za 24 hodín) u Japoncov postihnutých Alzheimerovou demenciou. Štúdia potvrdila, že rivastigmin – transdermálna náplasť má dobrú účinnosť a je dobre tolerovaná u Japoncov s AD.

Kórejskí výskumníci Han a kol. (2011) potvrdili bezpečnosť zmeny liečby z perorálnych cholinesteráz na rivastigmin – transdermálnu náplasť. Táto zmena je podľa autorov bezpečná aj bez tzv. wash-out periódy.

O rivastigmine – transdermálnej náplasti bolo v posledných rokoch uverejnených vo svete niekoľko rozsiahlych prehľadových článkov (Greenspoon a kol., 2011). Novozélandský autor Dhilon (2011) upozorňuje najmä na dobrú spoluprácu (compliance) pacientov pri užívaní lieku formou transdermálnej náplasti.

Prediktory, ktoré ovplyvňujú úspešnosť liečby, hľadali v retrospektívnej štúdií autori z Floridy (USA) – udávajú nasledujúce prediktory, ktoré ovplyvňujú úspešnosť liečby rivastigmínom – transdermálnou náplastou: hodnota Mini Mental State Exam (MMSE) na začiatku liečby, krajina, v ktorej sa liečba robí a čas od prvých symptómov Alzheimerovej demencie po začiatok liečby rivastigmínom. O účinnosti a dobrej tolerabilite rivastigmínu podávaného vo forme transdermálnych náplastí referujú vo svojich prácach aj ďalší autori z rôznych krajín (Cumplings, 2012; Fujii a kol., 2012; Pregelj, 2012; Molinuevo, 2012).

Ďalšie možnosti využitia rivastigmínu

Novšie výskumné práce rozoberajú aj účinok rivastigmínu na psychotické ochorenia z okruhu schizofrénie a na Downov syndróm. Niektoré nové štúdie, avšak s mini-

málnym počtom pacientov, boli smerované aj na prídavnú liečbu schizofrenikov s diagnózou reziduálnej schizofrenie s využitím rivastigmínu. Jedna zo štúdií s počtom pacientov 11 spĺňajúcich potrebné kritériá podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb, 10. revízia (MKCH-10) pre diagnózu reziduálnej schizofrenie využívala v liečbe pacientov rivastigmín. Skóre v MMSE bolo u pacientov pod 24 bodov. Počas obdobia 60 dní dostávali títo pacienti okrem antipsychotík, anxiolytík aj rivastigmín. Z výsledkov štúdie vyplýva, že liečba rivastigmínom vyvolala zlepšenie v oblasti afektivity a behaviorálneho fungovania schizofrenných pacientov, teda je možné konštatovať, že duálny inhibítor cholinesteráz (acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy) vedie k zlepšeniu poznávacích aj behaviorálnych schopností ako aj zlepšeniu kvality života pacientov trpiacich na schizofreniu (Stryjer a kol., 2003; Lenzi 2003; Djordjevic S. a kol., 2003). Vzhľadom k malému súboru a absencii kontrolnej skupiny a k dĺžke pozorovania pacientov, nie sú však výsledky tejto štúdie využiteľné v psychiatrickej praxi.

Ďalší výskum sa zamerával na zisťovanie, či je možné pozitívne ovplyvniť niektoré príznaky Downovho syndrómu (DS). Jedinci s DS vykazujú cholinergický deficit podobný ako pri Alzheimerovej chorobe. Liečbou inhibítormi cholinesterázy sa môžu zlepšiť kognitívne funkcie adolescentov s Downovým syndrómom. Jedna z výskumných prác venovaná tejto problematike skúmala zlepšenie kognitívnych funkcií adolescentov s Downovým syndrómom po užívaní rivastigmínu (Heller, 2011). Štúdia bola však limitovaná malým súborom (11 detí vo veku 10-17 rokov). Významné zlepšenie bolo zistené v oblasti pozornosti, koncentrácie, novopamäťových funkcií a jazykovej úrovne pacientov. Zlepšený výkon bol nájdený vo všetkých funkčných úrovniach. Štyri deti nemali žiadne nežiaduce účinky, sedem ich malo mierne, prechodné nežiaduce účinky - nauzea, nechutenstvo. Výsledky tohto výskumu poukazujú na potrebu väčších štúdií s kontrolnými skupinami.

Záver

Rivastigmín je jediný duálny inhibítor cholinesteráz. V posledných rokoch sa v odbornej psychiatrickej literatúre objavilo množstvo článkov prevažne o novej forme podávania rivastigmínu – o transdermálnej náplasti, ktorá má oproti kapsuliam mnohé výhody. Štúdie preukazujú, že výhodou je najmä pomalší nástup účinku a z toho vyplývajúce menšie množstvo vedľajších účinkov a jednoduchosť podávania. Podávanie rivastigmínu pri Downovom syndróme a schizofrenii (na kognitívne poruchy) je zatiaľ off-label a výskumy na malých skupinách pacientov nedávajú zatiaľ jasné dôkazy o účinnosti v týchto indikáciách.

Literatúra

Articus, K., Baier, M., Tracik, F. et al.: A 24-week, multicentre, open evaluation of the clinical effectiveness of the rivastigmine patch in patients with probable Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Pract.*, 2011, 65(7), s. 790-796.

Bouček, J., Pidrman, V.: *Psychofarmaka v medicíne*. Praha: Grada Publ., 2005, 304 s.

Cummings, J., Froelich, L., Black, S.E. et al.: Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2012, 33(5), s. 341-353.

Dhillon, S.: Spotlight on rivastigmine transdermal patch: in dementia of the Alzheimer's type. *Drugs Aging*, 28, 2011, č. 11, s. 927-930.

Djordjevic, S., Japalak, S., Vidojevic, V.: Effects of rivastigmin tartarat in the therapy of patients with schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry*, 9, 2010, Suppl. 1.

Doraiswamy, P.M., Krishnan, K.R., Kishnani, P.S.: Safety and Efficacy of Rivastigmine in Adolescents with Down Syndrome: A Preliminary 20-Week, Open-Label Study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 16, 2011, 6.

Farlow, M.R., Grossberg, G.T., Sadowsky, C.H. et al.: A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci. Ther.*, 19, 2013, č. 10, s. 745-752.

Feldman, H., Lane, R.: Rivastigmine: A placebo-controlled trial of TID and BID regimens in patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2007, 10, s. 116.

Fišar, Z., Jiráček, R.: *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. Praha: Grada Publ., 2001.

Fujii, A., Shinagawa, R., Chatani, Y. et al.: Pharmacological profile and clinical results of the rivastigmine patch as a new therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2012, 139(1), s. 26-32.

Greenspoon, J., Herrmann, N., Adam, D.N.: Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature. *CNS Drugs*, 25, 2011, č. 7, s. 575-583.

Gauthier, S., Robillard, A., Cohen, S. et al.: EMBRACE investigators. Real-life effectiveness and tolerability of the rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the EMBRACE study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2013, 29(8), s. 989-1000.

Grossberg, G., Cummings, J., Frölich, L. et al.: Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, 2013, 28(6), s. 583-590.

Han, H.J., Lee, J.J., Park, S.A. et al.: Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurol.*, 7, 2011, č. 3, s. 137-142.

Heller, J.M., Spiridigliozzi, G.A., Crissman, B.G. et al.: Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int. J. Clin. Pract.*, 63, 2009, č. 5, s. 799-805.

Lefevre, G., Sedek, G., Jhee, S. et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin. Pharm. Ther.*, 2008, č. 83, s. 106-114.

Lenzi, A.: Effects of Rivastigmine on Cognitive Function and Quality Of Life in Patients With Schizophrenia. *Clin. Neuropharmacology*, 2003, s. 317-321.

Mercier, F., Lefevre, G., Huang, H.L. et al.: Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23, 2007, s. 3199–3204.

Molinuevo, J.L., Arranz, F.J.: Impact of transdermal drug delivery on treatment adherence in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.*, 12, 2012, č. 1, s. 31-37.

Nakamura, Y., Imai, Y., Shigeta, M. et al.: 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.*, 1, 2011, č. 1, s. 163-179.

Pregelj, P.: Safety and tolerability of rivastigmine transdermal patch formulation in newly diagnosed patients with Alzheimer's dementia in naturalistic conditions. *Psychogeriatrics*, 12, 2012, č. 3, s. 165-171.

Reñé, R., Ricart, J., Hernández, B.: From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients

with mild to moderate Alzheimer disease. *Neurologia*, 2013, May 16, pii: S0213-4853(13)00057-1.

Sadowsky, C.H., Grossberg, G.T., Somogyi, M., Meng, X.: Predictors of sustained response to rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis. *Prim. Care Companion CNS Disord.*, 13, 2011, č. 3.

Seibert, J., Tracik, F., Articus, K., Spittler, S.: Effectiveness and tolerability of transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease in daily practice. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2012, č. 8, s. 141-147.

Stryjer, R., Strous, R.D., Bar, F.: Beneficial effect of rivastigmin augmentation for the management of comorbid schizophrenia and dementia. *Clin. Neuropharmacol.*, 26, 2003, s. 12-17.

Winblad, B., Cummings, J., Andreasen, N.: A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease: rivastigmine patch versus capsule. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 22, 2007, č. 5, s. 456-467.

Do redakcie došlo 12.12.2013.

