

Rivastigmin, nová léková forma – náplasti

Doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.
Neurologická klinika FN Motol
a 2. LF UK, Praha

Rivastigmin je látka vyvinutá farmaceutickou společností Novartis, která se používá od roku 1997 ve formě tobolek k léčbě mírné a středně těžké demence při Alzheimerově chorobě a od roku 2006 i v léčbě demence při Parkinsonově nemoci. Mechanismem jeho účinku je blokáda mozkových cholinesteráz. Nově uváděná léková forma ve formě náplastí umožňuje dosáhnout maximálních účinných koncentrací u vyššího počtu pacientů a výskyt nežádoucích účinků snižuje na úroveň placeba.

Charakteristika

Rivastigmin patří mezi karbamátové deriváty a je tzv. pseudoireverzibilním inhibitorem enzymů acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy, na které se váže kompetitivně k acetylcholinu. Inhibuje zejména jejich monomerní G1 formy, které u Alzheimerovy choroby, demence s Lewyho tělísky a Parkinsonovy nemoci s demencí převažují nad normálně přítomnými tetramerními formami G4. Zvýšená dostupnost acetylcholinu v mozku má symptomatický účinek na projevy demence.

Farmakokinetika

Rivastigmin je v 97 % sám odbouráván enzymy, které blokuje, což je významné z hlediska minimálních interakcí s ostatními farmaky. Z téhož důvodu jeho účinek přetrvává déle než jeho koncentrace v plazmě. Rychle dosažené vrcholy plazmatické koncentrace u perorální formy zřejmě vedou mechanismem centrální inhibice cholinesteráz k nežádoucím gastrointestinálním účinkům (nejčastěji nechutenství, nauzea, vomitus, průjem). To v některých případech znemožňuje titraci z minimální účinné dávky (2× 3 mg) až na nejúčinnější dávku 2× 6 mg. Vstřebávání je rovněž ovlivněno příjmem potravy. Tyto nedostatky zcela odstraňuje náplastová léková forma (Exelon transdermální náplast, Novartis). Ve srovnávací studii rivastigminu v kapslích a náplastech bylo zjištěno, že po podání kapslí je t_{\max}

dosaženo přibližně za 1 hodinu, zatímco po podání náplastí přibližně za 8 hodin. Průměrná maximální plazmatická koncentrace (c_{\max}) byla po podání náplastové formy nižší než po podání kapslí. Rivastigminové náplasti proto představují lepší lékovou formu, pokud se týká udržení stálé koncentrace látky v plazmě bez častějších výkyvů a výskytu nežádoucích účinků, než perorální formy (kapsle, roztok).

Klinické zkušenosti a výhody náplastové formy

V řadě rozsáhlých kontrolovaných dvojitě zaslepených randomizovaných studií prokázal rivastigmin příznivé ovlivnění nejen paměti a dalších kognitivních funkcí, ale také aktivit všedního života a tzv. behaviorálních a psychologických příznaků demence, především poruch chování a přidružených psychotických příznaků (halucinací, iluzí, bludů). Klinická studie IDEAL (6měsíční dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie) porovnávala účinnost a snášenlivost rivastigminu ve formě tobolek a ve formě transdermální náplasti. Bylo prokázáno, že cílová dávka rivastigminu obsažená v náplasti o velikosti 10 cm² vede ke srovnatelné účinnosti jako nejvyšší dávky rivastigminu podávané ve formě tobolek (2× 6 mg). Výskyt nežádoucích účinků typu nauzea a zvracení byl výrazně nižší u transdermálních náplastí v porovnání s tobočkami. V této klinické studii nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi výskytem nežádoucích příhod u skupiny pacientů léčených rivastigminem transdermální náplastí o velikosti 10 cm² a skupinou pacientů užívajících placebo.

Dávkování

Náplasti se aplikují 1× za 24 hodin a umožňují jednostupňovou titraci. První čtyři týdny se podává náplast o velikosti 5 cm², uvolňující 4,6 mg účinné látky/24hod. Takto absorbované množství rivastigminu odpovídá perorálnímu podání dávky 3 mg 2× denně. Při dobré snášenlivosti se již od pátého týdne podává 1× denně náplast o velikosti 10 cm², z níž se během 24 hodin uvolní množství rivastigminu odpovídající přibližně dávce

6 mg 2× denně v kapslové formě. Lékovou absorpci a biologickou dostupnost může podstatně ovlivnit i místo, kam je náplastová forma rivastigminu aplikována. Nejlépe se látka vstřebává z horní nebo spodní části zad, horní části paže nebo z hrudi. Dalším doporučeným místem aplikace je dolní část paže.

Závěr

Náplastová forma rivastigminu oproti perorální formě podstatně omezuje kolísání koncentrace látky v plazmě a snižuje výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků, které jsou u náplastí srovnatelné s výskytem u placebo. Zlepšuje se compliance k léčbě. Náplastová léková forma umožňuje dosahovat maximálních léčebných dávek u většího počtu pacientů.

Literatura

1. Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007;7:1457–1463.
2. Cummings J, Lefèvre G, Small G, et al. Pharmacokinetics rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007;69:10–13.
3. 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;10:116.
4. Lefèvre 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;83:106–114.
5. Mercier F, Lefèvre G, Huang H-LA, et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin* 2007;23:3199–3204.
6. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. 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* 2007;22:456–467.