



پچ ریواستیگمین

دکتر مجتبی سرکندی

بیماری، معمولا علایم نقص ادراک نیز وجود دارند و به میزان زیادی در ناتوانی و پیشرفت دمانس نقش دارند. در ۷۰-۴۰ درصد بیماران مبتلا به پارکینسون، دمانس نیز به وجود می‌آید. دمانس بیماری پارکینسون اشاره به دمانسی دارد که حداقل دو سال پس از تشخیص بیماری پارکینسون ایجاد می‌گردد.

دمانس فشار سنگینی بر مراقبان (خانواده و سیستم پزشکی) و همچنین هزینه زیادی بر جامعه تحمیل می‌کند. از سوی دیگر، رضایت بیماران مسن نسبت به انواع گوناگون درمان کاهش پیدا کرده است.

تاکنون، درمان دمانس محدود و اساس آن درمان

با افزایش طول عمر و ازدیاد جمعیت افراد مسن، خطر اختلال‌های نورودژنراتیو (Neurodegenerative) نیز بالا رفته است. بیماری آلزایمر و پارکینسون شایعترین اختلال‌های مذکور هستند. بیماری آلزایمر (AD) با از دست دادن گسترده حافظه و عملکردهای ادراکی مشخص می‌گردد و منجر به نقص توانایی در انجام فعالیت‌های روزانه می‌شود. این بیماری شایعترین شکل دمانس در افراد مسن است و عامل ۷۰-۶۰ درصد موارد می‌باشد.

ویژگی بیماری پارکینسون، آسیب به سیستم حرکتی است که باعث ترمور، عدم انعطاف و کندی حرکت می‌باشد اما در هنگام تشخیص

و باعث قرار گرفتن بیمار در معرض خطر مذکور می‌شدند. مهارکنندگان کولین استراز (ChEI) درمان اصلی برای علائم بیماری آلزایمر هستند و دستورالعمل‌های آکادمی اعصاب آمریکا (AAN) توصیه می‌کنند که مهارکنندگان کولین استراز باید در بیماران مبتلا به آلزایمر از نوع خفیف تا متوسط به کار روند.

انتخاب درمانی که خوب تحمل شود، موثر باشد، رضایت بیمار را افزایش دهد و او را بهبود بخشد، برای بیماران مبتلا به دمانس یک نیاز پزشکی است.

پیج ربوآستیگمین اولین درمان ترانس درمال (Transdermal) مصوب برای بیماری آلزایمر و دمانس بیماری پارکینسون بود. مزایای این درمان بر درمان‌های سنتی عبارتند از:

- سیستم دارورسانی مناسب با کاهش عوارض جانبی
- جلوگیری از اثرات دستگاه گوارش و عدم وابستگی به مصرف غذا
- ممانعت از اثر عبور اول
- یک انتخاب درمانی ساده برای بیمارانی که از چند دارو استفاده می‌کنند.
- افزایش رضایت بیمار

پیج می‌تواند نوسان‌های مقادیر دارو در خون را به حداقل رساند و میزان پلاسمایی دارو را در پنجره درمانی نگه دارد. در نتیجه، میزان پلاسمایی دارو تغییر چندانی نخواهد داشت، عوارض جانبی را کاهش می‌دهد و باعث افزایش اثربخشی می‌گردد.

علامتی می‌باشد که تلاشی برای کاهش پیشرفت بیماری است. دو گروه داروهای تصویب شده برای درمان بیماری آلزایمر عبارتند از:

■ مهارکنندگان کولین استراز (ChEI) که شامل ربوآستیگمین (Exelon)، دونپزیل (Aricept) و گالاتامین (Razadyne) می‌باشند.

■ تعدیل‌کنندگان گیرنده NMDA که حاوی ممانتین (Namenda) هستند.

از بین این داروها، فقط ربوآستیگمین در آمریکا برای دمانس بیماری پارکینسون به تصویب رسیده است.

برخی ویژگی‌ها در دارو درمانی بیماران مسن و به‌طور خاص در بیماران مبتلا به دمانس، وجود دارند که باید به آن‌ها توجه کرد. در بیماران مسن متابولیسم داروها تغییر پیدا می‌کنند و مقدار مصرف آن‌ها باید تنظیم گردند که معمولاً در گستره اثر بخشی هم قرار ندارند تحمل نسبت به دارو کاهش می‌یابد و خطر عوارض جانبی افزایش پیدا می‌کند. قطع درمان بیشتر به خاطر عدم تحمل عوارض جانبی می‌باشد. بیماران مسن‌تر، و اغلب افراد مبتلا به دمانس مصرف دارو را فراموش می‌کنند و مراقبان همیشه حضور ندارند تا داروها را در زمان معین به آن‌ها دهند این موضوع برای اغلب داروها صحیح است و مصرف داروهای تجویز شده ممکن است منجر به ازدیاد خطر مصرف بیش از حد یا از طرف دیگر به نتایج درمانی منفی کاذب به علت فاصله افتادن در درمان گردد.

تا چندی پیش، تمام داروهایی که برای درمان دمانس استفاده می‌شدند، به شکل خوراکی بودند

■ نگاه کلی به ریواستیگمین

ریواستیگمین یک داروی مصوب برای درمان دمانس است و اولین بار در سال ۱۹۹۷ در سویس عرضه گردید. در بیماران مبتلا به آلزایمر، تخریب مسیرهای نورونی کولینرژیک با کاهش ادراک همراه می‌باشد. به نظر می‌رسد که مهارکنندگان کولین‌استراز با جلوگیری از تخریب استیل کولین باعث طولانی شدن فعالیت آن در سیناپس نورونی می‌گردند.

نقص کولینرژیک در بیماران مبتلا به دمانس بیماری پارکینسون بیشتر از افراد مبتلا به آلزایمر است و میزان این نقص با شدت علائم ادراکی مرتبط است. میزان تخریب تعداد نورون‌های نئوکورتیکال در افراد مبتلا به دمانس بیماری پارکینسون کمتر است و بنابراین، از وجود استیل کولین فایده بیشتری برده می‌شود. درمان با این داروها اثربخشی خود را در عملکرد ادراکی و علائم رفتاری نشان داده‌اند.

ریواستیگمین به اشکال خوراکی - کپسول یا محلول خوراکی - قبلا وجود داشت و بیچ ترانس درمال آن نیز به بازار عرضه گردیده است. از آنجایی که در این شکل دارویی اخیر (بیچ ترانس درمال)، دارو به آهستگی و به تدریج آزاد می‌شود تحمل‌پذیری بهتری نسبت به اشکال خوراکی دیده می‌شود.

برخی از خصوصیات ریواستیگمین، آن را برای سیستم دارورسانی ترانس درمال مناسب می‌سازد. وزن مولکولی اندک، ماهیت آمفی‌پاتیک و داشتن خواص لیپوفیلیک و هیدروفیلیک باعث می‌گردد که

ریواستیگمین به آسانی از پوست به جریان خون رسد. به علاوه، قدرت ریواستیگمین منجر به آن می‌گردد که بیچ‌ها به طور نامحسوسی کوچک باشند.

ریواستیگمین در یک بیچ ترانس درمال جدید با فناوری ماتریکس قرار می‌گیرد. ماتریکس بیچ‌ها از چهار بخش اصلی تشکیل می‌شود: یک لایه حمایتی رنگی که در پشت آن قرار دارد، یک لایه ماتریکس آکرلیک که دارو در کنار پلیمر آکرلیک قرار می‌گیرد. یک لایه ماتریکس سیلیکونی و منطقه آزادسازی مجاور پوست (TT) که باعث تسهیل جذب و کاهش واکنش‌های پوستی می‌شود. علاوه بر ریواستیگمین، این بیچ حاوی ویتامین E (به عنوان آنتی‌اکسیدان)، پلی بوتیل متاکریلات متیل متاکریلات و کویلیم آکرلیک (این سه ترکیب، به عنوان روکش با خواص مکانیکی هستند) می‌باشد.

■ فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

ریواستیگمین یک ترکیب کاربامات است. مکانیسم دقیق آن مشخص نیست، اگر چه به نظر می‌رسد که به علت افزایش عملکرد کولینرژیک باشد. این دارو به عنوان یک مهارکننده انتخابی و برگشت‌پذیر استیل کولین‌استراز (AChE) و بوتیریل کولین‌استراز (BuChE) می‌باشد اما اثر آن بر بوتیریل کولین‌استراز بیشتر از استیل کولین‌استراز است. از آنجایی که مدت مهار طولانی‌تر از نیمه عمر دفع ریواستیگمین می‌باشد، این دارو را می‌توان به عنوان مهارکننده کولین‌استراز برگشت‌ناپذیر کاذب در نظر گرفت. نتیجه این مهار، تجمع

اندکی به پروتئین پلازما اتصال پیدا می‌کند. این دارو از سد مغزی - خونی می‌گذرد و در مایع مغزی - نخاعی (CSF) طی $2/6-1/4$ ساعت به حداکثر غلظت می‌رسد.

متابولیسم دارو به شکل پیچ، نسبت به شکل خوراکی، بسیار کمتر می‌باشد. دفع متابولیت‌های ریواستیگمین معمولاً از طریق کلیه صورت می‌پذیرد. نیمه عمر پلاسمایی این دارو تقریباً ۳ ساعت است و نیمه عمر آن در مغز، تقریباً ۸ ساعت می‌باشد که بسیار بیشتر از نیمه عمر پلاسمایی است.

غلظت ناشی از پیچ $9/5$ میلی‌گرمی ریواستیگمین که در ۲۴ ساعت مصرف می‌شود، قابل مقایسه با بیشترین میزان دوز خوراکی آن (روزانه ۱۲ میلی‌گرم) می‌باشد اما حداکثر غلظت آن (C_{max}) مدت طولانی‌تری باقی می‌ماند.

تداخل معنی‌دار دارو - دارو بین ریواستیگمین و داروهای دیگر (مسددهای آلفا، مسددهای کانال‌های کلسیمی، داروهای ضد دیابت و ...) وجود ندارد و نیاز به تنظیم مقدار مصرف در بیماران مبتلا به نقص کبدی و کلیوی نمی‌باشد. تنها گروهی از بیماران که نیاز به ارزیابی بیشتر دارند، افرادی با وزن بدن کمتر از ۵۰ کیلوگرم می‌باشند. این افراد، عوارض جانبی را به میزان بیشتری تجربه می‌کنند.

مهمترین عوارض جانبی ریواستیگمین عبارتند از: تهوع و استفراغ، سرگیجه، سردرد، ضعف اسهال و کاهش وزن. دو عارضه جانبی اول در ۲۰ درصد بیماران مشاهده می‌گردد و از دلایل مهم قطع درمان به شمار می‌روند. برای اجتناب از واکنش‌های

استیل کولین در سیناپس نورونی و اثربخشی بیشتر این میانجی عصبی است. این دارو، در پلاک‌ها و شبکه‌های درهم پیچیده نیز باعث مهار استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز می‌گردد و در نتیجه، با پیشرفت بیماری تداخل می‌کند. ریواستیگمین برای استیل کولین استراز مرکزی - نسبت به استیل کولین استراز محیطی - انتخابی است. به علاوه، از آن جایی که پیج ریواستیگمین نسبت به اشکال خوراکی، داروی کمتری به بدن می‌رساند و غلظت آن در طول زمان ثابت است اثرات ثانویه خفیفتری دارد.

ریواستیگمین یک عامل آمفی پاتیک با جذب خوب از طریق پوست سالم می‌باشد که برای استفاده ترانس درمال مناسب است. پس از اولین کاربرد، زمان تاخیر جذب در حدود $1-0/5$ ساعت است. پس از جذب، حداکثر غلظت (C_{max}) دارو بعد از حدود ۸ ساعت (t_{max}) به دست می‌آید. سپس غلظت به تدریج کاهش می‌یابد تا به یک سطح ثابت پلاسمایی رسد. میزان غلظت ثابت دارو تقریباً ۶۰-۸۰ درصد حداکثر غلظت می‌باشد. نوسان بین حداکثر و حداقل غلظت (C_{min} و C_{max}) در پیچ کمتر از شکل خوراکی است. هنگامی که پیج ریواستیگمین به بالای کمر، سینه یا بخش بالایی بازو چسبانده می‌شود، مقدار بیشتری دارو آزاد می‌گردد. مناطق دیگر نیز برای چسباندن پیچ به کار می‌روند (شکم و ران) اما غلظت پلاسمایی ریواستیگمین آزاد شده در این مناطق ۲۰-۳۰ درصد کمتر می‌باشد.

ریواستیگمین، در محدوده درمانی، با میزان

شدید و حاد، مقدار مصرف ریواستیگمین باید به تدریج اضافه گردند. درمان خوراکی با مقدار مصرف اندکی، معمولاً ۳ میلی گرم در روز، آغاز می‌گردد و در صورت تحمل، مقدار مصرف تا حداکثر ۱۲ میلی گرم در روز افزایش می‌یابد. در شکل خوراکی برای افزایش مقدار مصرف، هر ۸-۴ هفته، ۱/۵ میلی گرم به مقدار مصرف دارو افزوده می‌گردد و در صورتی که عارضه جانبی رخ دهد، مقدار مصرف در حد دوز تحمل شده باقی نگه داشته می‌شود. با استفاده از پیچ، درمان با پیچ کوچک ۵ سانتی‌متر مربعی که ۴/۶ میلی‌گرم دارو در ۲۴ ساعت آزاد می‌کند، آغاز می‌گردد و پس از چهار هفته درمان با پیچ ۱۰ سانتی‌متر مربعی که ۹/۵ میلی‌گرم دارو در ۲۴ ساعت آزاد می‌کند، ادامه می‌یابد. غلظت درمانی این پیچ با میزان خوراکی ۱۲ میلی‌گرمی در ۲۴ ساعت برابر می‌باشد. همین‌تک مرحله‌ای بودن افزایش مقدار دارو یک مزیت بزرگ برای درمان از طریق پیچ می‌باشد.

بیمارانی که از کپسول یا محلول خوراکی ریواستیگمین استفاده می‌کنند، می‌توانند پیچ آن را به کار ببرند، بدین منظور، افرادی که روزانه کمتر از ۶ میلی‌گرم ریواستیگمین مصرف می‌کنند، باید پیچ ۴/۶ میلی‌گرم به کار ببرند و بیمارانی که مقدار مصرف روزانه تام آن‌ها ۱۲-۶ میلی‌گرم است می‌توانند به طور مستقیم از پیچ ۹/۵ میلی‌گرم استفاده نمایند.

■ نتایج کارآزمایی بالینی

تحقیق بر روی اگزولون ترانس درمال در بیماری

آلزایمر (IDEAL) یک مطالعه ۲۴ هفته‌ای، چند مرکزی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود که اثربخشی، ایمنی و تحمل‌پذیری پیچ ریواستیگمین را با کپسول و دارونما مقایسه کرد. در کل، این مطالعه بر روی ۱۱۹۵ بیمار مبتلا به آلزایمر از نوع خفیف تا متوسط با میانگین سنی ۷۳ سال صورت پذیرفت. بیماران به چهار گروه تقسیم گردیدند:

- افرادی که پیچ ۹/۵ میلی‌گرمی در ۲۴ ساعت مصرف کردند (n = ۲۹۳).

- اشخاصی که پیچ ۱۷/۴ میلی‌گرمی در ۲۴ ساعت استفاده کردند (n = ۳۰۳).

- بیمارانی که داروی آن‌ها روزانه ۱۲ میلی‌گرم ریواستیگمین به شکل کپسول بود (n = ۲۹۷).

- افرادی که برایشان دارونما به کار رفت (n = ۳۰۲).

یافته‌های حاصل از این مطالعه بیانگر بهبود معنی‌دار در سه گروه دریافت‌کننده دارو نسبت به گروه شاهد (دارونما) بود و دلالت بر آن دارد که ریواستیگمین یک درمان علامتی موثر بیماری آلزایمر با قابلیت آهسته ساختن روند بیماری می‌باشد. مقدار مصرف بیشتر دارو با اثربخشی بالاتر آن همراه است. در مطالعه IDEAL، این اثربخشی وابسته به مقدار مصرف نشان داده شد. پیچ ۱۰ سانتی‌متر مربعی که طی ۲۴ ساعت، ۹/۵ میلی‌گرم دارو آزاد می‌کند، همان اثربخشی را داشت که مقدار مصرف روزانه ۱۲ میلی‌گرم خوراکی دارا بود اما عارضه جانبی پیچ به طور عمده کمتر از شکل خوراکی بود. پیچ ۲۰ سانتی‌متر مربعی هم به خوبی تحمل شد.

که ترکیبی از اثرات درمانی دارو با فناوری جدید ماتریکس پیچ می‌باشد. این روش درمانی نه تنها تسکین علامتی بیماری را هدف‌گیری می‌کند بلکه باعث افزایش رضایت بیمار می‌گردد. پیچ ریواستیگمین گامی به جلو برای درمان دمانس می‌باشد.

■ نتیجه‌گیری

یکی از موانع مهم برای جلوگیری از درمان بیماری‌های مزمنی مانند بیماری آلزایمر و دمانس بیماری پارکینسون، شکایت و عدم رضایت بیمار از درمان می‌باشد. پیچ ریواستیگمین یک درمانی حیاتی می‌باشد

منابع

1. Cummings J. Winblad B. A rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 23: 2705-2713.
2. Yang LPH. Keating GM. Rivastigmine transdermal patch in the treatment of dementia of the Alzheimer's type. *CNS Drugs* 2007; 21(11): 957-965.
3. Lefever G. Sedek G. Jhee S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rivastigmine transdermal patch Compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(1): 106-114.
4. Oertel W. Poewe W. Wolters E. Effects of rivastigmine on Tremor and other motor Symptoms in Patients with Parkinson's disease dementia. *Drug Saf* 2008; 31(1): 79-94.
5. 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 Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 456-467.

