



Tomasz Berkowicz
Ordynator Oddziału
Neurologicznego
i Udarowego III Szpitala
Miejskiego im. dra Karola
Jonschera w Łodzi,
specjalista neurolog.
Hobby: balet (dobrze
zatańczony) i audiobooki
(z dobrym lektorem).

Rivaldo – rywastygmina o dobrym profilu bezpieczeństwa

Rivaldo – rivastigmine with a good safety profile

Tomasz Berkowicz

Oddział Neurologiczny i Udarowy III Szpitala Miejskiego im. dra Karola Jonschera w Łodzi

STRESZCZENIE

Choroba Alzheimera to najczęstsza choroba prowadząca do otępienia, stanowiąca 60–70% jego wszystkich przypadków. Również pacjenci z chorobą Parkinsona są obciążeni dużym ryzykiem rozwoju otępienia. Rywastygmina jest preparatem zarejestrowanym do leczenia łagodnego i umiarkowanego otępienia w przebiegu choroby Alzheimera oraz w przebiegu choroby Parkinsona. Przeprowadzono porejestracyjne otwarte, nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne w celu oceny profilu bezpieczeństwa i tolerancji nowego na rynku polskim doustnego generycznego preparatu rywastygminy – Rivaldo®. Badanie objęło 2196 pacjentów z rozpoznaniem choroby Alzheimera oraz 111 pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona. Dane uzyskane w tym badaniu potwierdzają dobry profil bezpieczeństwa i skuteczność leku. Preparat jest dobrze tolerowany i akceptowany przez pacjentów.

Słowa kluczowe: rywastygmina, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, działania niepożądane

ABSTRACT

Alzheimer disease is the most common form of dementia and represents 60–70% percent of all cases. Patients with Parkinson's disease have also very high risk of dementia development. Rivastigmine is approved for the treatment of mild and moderate dementia in the course of Alzheimer disease and in the course of Parkinson's disease. An postmarketing, open label, non-randomized, multicenter observational trial was performed to evaluate safety profile and tolerance of new oral generic rivastigmine formulation – Rivaldo®. Trial evaluated 2196 patients with Alzheimer's disease and 111 patient with dementia in the course of Parkinson's disease. Data obtained in this observational trial confirms that Rivaldo® has a good safety profile. The drug is well tolerated and accepted by patients.

Key words: rivastigmine, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, side effects

NAJWAŻNIEJSZE

Rivaldo® jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Dane z porejestracyjnego badania obserwacyjnego potwierdzają również jego skuteczność.

HIGHLIGHTS

Rivaldo® is a safe and well tolerated drug. Data from postmarketing observational trial also confirm efficacy of Rivaldo®.

OTĘPIENIE W PRZEBIEGU CHOROBY ALZHEIMERA I PARKINSONA

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia u osób w podeszłym wieku. Szacuje się, że stanowi ona 60–70% przypadków chorób przebiegających z otępieniem i dotyczy 5–10% osób powyżej 65. r.ż. i aż 50% osób powyżej 85. r.ż. Choroba Alzheimera powoduje postępujące zmiany w zakresie czynności psychicznych i funkcji neurologicznych i w ciągu kilku lat prowadzi do śmierci chorego [1]. Również pacjenci cierpiący na chorobę Parkinsona są obciążeni znacznym ryzykiem rozwoju otępienia, które w tej populacji chorych jest do 6 razy częstsze niż u ludzi zdrowych [2]. Szacuje się, że otępienie może występować aż u 40% pacjentów z chorobą Parkinsona [3].

RYWASTYGMINA I JEJ DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Rywastygmina, będąca inhibitorem zarówno acetylocholinoesterazy, jak i butyrylocholinoesterazy, poprzez spowalnianie rozpadu acetylocholinoesterazy poprawia cholinergiczne przekazywanie neurosynaptyczne. Prawdopodobnie w terapeutycznym działaniu rywastygminy w chorobach otępiennych odgrywają rolę również inne mechanizmy, takie jak: blokowanie kanałów potasowych, zmniejszanie liczby receptorów muskarynowych oraz zwiększanie obrotu innymi neuroprzekaznikami [4]. Rywastygmina została zarejestrowana do leczenia łagodnego i umiarkowanego otępienia w przebiegu choroby Alzheimera w 1997 r. Obok denepezilu i galantaminy jest jednym z trzech inhibitorów cholinoesterazy, leków stosowanych najczęściej w terapii choroby Alzheimera. Jednak w przeciwieństwie do dwóch pozostałych inhibitorów rywastygmina jest również od 2006 r. zarejestrowana do leczenia otępienia w przebiegu choroby Parkinsona [5].

Na podstawie danych z badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo rywastygminy u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego wiadomo, że bardzo częstymi (czyli takimi, których doświadczają ≥ 1 na 10 pacjentów) działaniami niepożądanymi rywastygminy są zawroty głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka oraz brak łaknienia. Jako częste ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) działania niepożądane wymienia się pobudzenie, splątanie, bóle głowy, senność, drżenie, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, nadmierne pocenie, uczucie zmęczenia, astenię, złe samopoczucie i zmniejszenie masy ciała [6–8].

Oceniono również częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z otępieniem rozwijającym się w przebiegu choroby Parkinsona. Do bardzo częstych należą drżenie, nudności i wymioty, natomiast do częstych – bezsenność, lęk, niepokój, zawroty głowy, senność, ból głowy, nasilenie choroby Parkinsona, spowolnienie ruchowe, dyskinezy, bradykardia, biegunki, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, nadmierne wydzielanie śliny, zwiększona potliwość, sztywność mięśniowa, brak łaknienia, odwodnienie, uczucie zmęczenia, astenia, złe samopoczucie i męczliwość [9].

PREPARAT RIVALDO®

Nowy generyczny preparat rywastygminy – Rivaldo®, podobnie jak preparat oryginalny, dostępny jest w postaci kapsułek zawierających 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg rywastygminy. Szczegółowy wykaz substancji pomocniczych zawiera charakterystyka produktu leczniczego [10].

Preparat Rivaldo® został zarejestrowany w Polsce na podstawie badań farmakokinetycznych potwierdzających, że jego profil działania jest zgodny z preparatem oryginalnym rywastygminy (Exelon®). Ponieważ Rivaldo® zawiera rywastygminę, czyli tę samą substancję czynną co lek oryginalny, należy założyć, iż oba preparaty charakteryzują się nie tylko zgodną farmakokinetyką i skutecznością, lecz także podobną tolerancją i profilem działań niepożądanych, choć mogą mieć na to wpływ różnice w składzie substancji pomocniczych. Ponadto należy pamiętać, że działania uboczne wielu leków nie były znane w fazie przedrejestracyjnych badań klinicznych, a zostały opisane dopiero po wprowadzeniu ich do leczenia, czasem nawet po kilku latach. Dlatego aby ocenić bezpieczeństwo i tolerancję generycznego preparatu rywastygminy produkowanego pod nazwą Rivaldo®, przeprowadzono porejestracyjne, otwarte, nierandomizowane, wielośrodkowe badanie obserwacyjne.

MATERIAŁ I METODY

Schemat badania zakładał przeprowadzenie wizyty inicjującej (wizyta I) i 2 wizyt kontrolnych (wizyty II i III) w okresie maksymalnie 6 miesięcy w zależności od indywidualnych wskazań klinicznych pacjenta. Badanie o charakterze ankietowym przeprowadziło 455 lekarzy neurologów i psychiatrów (specjalistów lub rezydentów) z całej Polski.

Rivaldo – rywastygmina o dobrym profilu bezpieczeństwa
T. Berkowicz

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Do badania włączono 2196 pacjentów z rozpoznaniem łagodnej i średnio zaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego oraz 111 pacjentów z rozpoznaniem łagodnej i średnio zaawansowanej postaci otępienia w przebiegu choroby Parkinsona. U 54,1% uczestników badania preparat Rivaldo® stosowano w dawce 1,5 mg 2 razy na dobę, u 25,3% – w dawce 3 mg 2 razy na dobę, u 9,8% – w dawce 4,5 mg 2 razy na dobę, a u 10,8% – w dawce 6 mg 2 razy na dobę. Czas obserwacji w grupie z otępieniem typu alzheimerowskiego wyniósł 173 dni, a w grupie z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona – 152 dni.

W czasie obserwacji zarejestrowano łącznie 734 działania niepożądane – 710 w grupie pacjentów z rozpoznaniem otępienia typu alzheimerowskiego oraz 24 w grupie pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona. W grupie pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego działania niepożądane wystąpiły u 7,6% (n = 168) osób, przy czym u 124 chorych odnotowano więcej niż jedno działanie niepożądane. Częstość ta była znacznie niższa (7,6% vs 15,1%) niż obserwowana wcześniej podczas stosowania oryginalnego preparatu rywastygminy – Exelonu® [12]. Spośród działań niepożądanych 663 miały nasilenie łagodne, 47 zaś – umiarkowane. Z powodu działań niepożądanych badany lek odstawiono jedynie u 8 pacjentów [11].

W grupie pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona działania niepożądane wystąpiły u 8,1% (n = 9) osób, przy czym więcej niż jedno działanie niepożądane zarejestrowano u 6 chorych. Wszystkie działania niepożądane miały łagodne nasilenie i były przyczyną zaprzestania leczenia u zaledwie 1 pacjenta. Podobnie jak w przypadku grupy chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego, częstość występowania działań niepożądanych była niższa, choć nieznacznie, niż w przypadku stosowania preparatu oryginalnego (8,1% vs 10,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie chorych z otępieniem typu alzheimerowskiego były: zawroty głowy (13%), nudności (11,1%), brak łaknienia (8,6%), zmęczenie (6,3%), bóle brzucha i dyspepsja (5,5%) oraz złe samopoczucie (5,1%). Natomiast chorzy z otępieniem w przebiegu choroby Parkinsona najczęściej zgłaszali nudności (21,9%) oraz zawroty głowy (13%). Struktura działań niepożądanych była bardzo podobna do opisywanej w przypadku preparatu oryginalnego [11]. Należy także zauważyć, że zarówno w jednej,

jak i w drugiej grupie badanej nie obserwowano żadnego działania niepożądanego, które nie wystąpiło wcześniej w przypadku stosowania preparatu oryginalnego. Nie odnotowano również, co niezwykle ważne, ciężkich działań niepożądanych.

W czasie badania zaobserwowano istotną poprawę subiektywnej oceny tolerancji preparatu Rivaldo®. Dane zebrane podczas wizyty II wskazują na istotne zmniejszenie odsetka pacjentów ze złą tolerancją leku (2,6% vs 0,5%) oraz na wzrost odsetka z bardzo dobrą tolerancją leku (48,5% vs 53,1%). Dalsze zwiększanie odsetka pacjentów z bardzo dobrą tolerancją leku obserwowano podczas III wizyty (53,1% vs 57,2%).

Za dobrą tolerancją i korzystnym działaniem preparatu Rivaldo® przemawiają również dane o zwiększeniu w czasie obserwacji odsetka pacjentów, według których korzyści ze stosowania badanego preparatu przeważają nad jego niekorzystnymi aspektami (93,7% vs 96,5%). Wzrósł także odsetek pacjentów, u których lek powodował odprężenie (68,4% vs 73,9%), a także przyjmujących go z własnej woli (86,4% vs 87,9%). Jednocześnie obserwowano zmniejszenie odsetka pacjentów zgłaszających dziwne, „nienormalne” samopoczucie (19,9% vs 17,8%) oraz uczucie zmęczenia i ospałości jako skutki przyjmowania Rivaldo® (21,6% vs 18,1%).

Należy podkreślić, że wyniki badania wskazują nie tylko na dobrą tolerancję, lecz także na skuteczność preparatu Rivaldo®. W obydwu badanych grupach pacjentów istotnie zmniejszył się odsetek pacjentów ze zmiennością zachowań i nastroju (68% vs 52,4%), zaburzeniami sfery werbalnej (65,5% vs 29,9%), zaburzeniami snu (61,9% vs 43,1%) i dezorientacją (48,1% vs 36,1%) [11].

PODSUMOWANIE WYNIKÓW BADANIA OBSERWACYJNEGO

Na podstawie wyników prezentowanego badania obserwacyjnego, oceniającego profil bezpieczeństwa preparatu Rivaldo®, można stwierdzić, że lek:

- jest bezpieczny i nie odbiega pod względem częstości występowania ani profilu działań niepożądanych od leku oryginalnego
- jest dobrze tolerowany i akceptowany przez pacjentów
- poprawia stan kliniczny pacjentów z objawami otępienia w przebiegu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona.

PIŚMIENICTWO

1. Daniluk J, Borkowska A. Zaburzenia funkcji poznawczych i depresja w chorobie Alzheimera, zagadnienia neurobiologiczne. *Psychiatria* 2008; 2: 43-50.
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al. Risk of dementia in Parkinson disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2000; 54: S10-15.
3. Cummings JL. Intellectual impairment in Parkinson's disease: clinical, biological and clinical correlates. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1988; 1: 24-36.
4. Parnowski T. Postępy terapii zaburzeń procesów poznawczych w otępieniu. *Terapia* 2003; 11: 27-30.
5. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 167-176.
6. Sramek JJ, Anand R, Wardle TS et al. Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci* 1996; 58: 1201-1207.
7. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J for the ENA 713 (rivastigmine tartrate) B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
8. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
9. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
10. Rivaldo – charakterystyka produktu leczniczego.
11. Olszanecka-Glinianowicz M. Raport końcowy z programu: ocena profilu bezpieczeństwa stosowania rywastygminy preparatu Rivaldo w populacji polskiej.

Adres do korespondencji:

Tomasz Berkowicz

Oddział Neurologiczny i Udarowy III Szpitala Miejskiego

im. dra Karola Jonschera w Łodzi

93-113 Łódź, ul. Milionowa 14