

**РИВАСТИГМИН – ХОЛИНЕСТЕРАЗЕН ИНХИБИТОР ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА  
АЛЦХАЙМЕРОВА БОЛЕСТ**

**Даринка Димитрова**  
*Медицински Университет – Пловдив, Медицински Факултет*  
*4002 Пловдив, България, dary\_sl@hotmail.com*

**RIVASTIGMINE – CHOLINESTERASE INHIBITOR FOR TREATMENT OF  
ALZHEIMER'S DISEASE**

**Darinka Dimitrova**  
*Medical University – Plovdiv, Medical Faculty,*  
*4002 Plovdiv, Bulgaria, dary\_sl@hotmail.com*

**ABSTRACT**

Most common types of dementias are Alzheimer's disease (AD), vascular dementia and mixed dementia. Currently there are no cures for most dementias. The pharmacological agents available for treatment of AD are cholinesterase inhibitors (ChEIs) (donepezile, galantamine, rivastigmine and tacrine) and N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist memantine. The ChEIs differ from each other in their selectivity for acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE), mechanism of inhibition, reversibility and competition for binding.

Although Rivastigmine inhibits both AChE and BChE, it is the only available cholinesterase inhibitor that appears to be further relatively selective for the postsynaptic G1 monomer form of AChE in the central nervous system to areas of the cortex and hippocampus. Rivastigmine is pseudoirreversible, selective AChE subtype inhibitor. Moreover, rivastigmine not metabolize by the hepatic microsome system. Thus, it is unlikely to have significant pharmacokinetic interactions with other medications. There are clinical evidences for better tolerability in adjustable dose range 2-12 mg/d. The significant cholinergic side effects occur in patients receiving higher doses. As with other ChEIs side effects are primarily gastrointestinal disturbances – anorexia, nausea, vomiting, flatulence, weight loss.

Rivastigmine improves cognitive functions (attention, concentration, learning and memory) and activities of daily living. In results of its good clinical efficacy and well tolerability it is recommended for treatment of mild to moderate AD in European Union and United States.

*Key words: Alzheimer's disease, treatment, cholinesterase inhibitors, carbamate derivate, rivastigmine*

**Патофизиологични и патоморфологични промени при Алцхаймерова болест**

Болестта на Алцхаймер е прогресивно невродегенеративно заболяване с недостатъчно изяснена етиология. Характеризира се с прогресивна атрофия на мозъчната кора. Сенилни плаки и неврофибриларни сплетения са главните хистопатологични белези в мозъка на пациенти с Алцхаймерова болест. Открива се и значителна загуба на холинергични неврони. Болестта носи името на немският лекар Alois Alzheimer, който след направена аутопсия на негов пациент документира наблюдаваните от него – намален обем на мозъка с хистологични изменения (снопчета и фибри от неизвестно до момента вещество), най-силно изразени в структурите на медиалния темпорален лоб, включващ енториналната кора, перфорантния път и хипокампа (Kidd, 2008). Petersen и съавтори (2000) установяват, че тежките дефицити в слуховата, зрителната и логическата памет на пациентите корелират с намален обем на хипокампа. Изследвания ин-виво на пациенти (магнитно-ядрен резонанс) демонстрират, че намаления обем на хипокампа може да се ползва като ранен диагностичен критерий за начален стадий на Алцхаймерова болест (Wang et al., 2003, 2006). По-късно

науката установява, че формации от амилоидни плаки и неврофибриларни сплетения лежат в основата на тази деменция. Образованията, известни като бета-амилоидни плаки, произлизат от протеин, познат като амилоид-прекурсорен протеин, а неврофибриларните сплетения произлизат от протеин наречен тау, който е компонент на микротубулите, отговорен за поддържане структурната цялост на невроните (Chun and Johnson, 2007; Minati et al., 2009).

### **Терапевтични стратегии**

Водещите терапевтични стратегии са насочени към увеличаване на мозъчната концентрация на ацетилхолина като холинергични предшественици, холинергични рецепторни агонисти (мускаринови и никотинови), холинестеразни инхибитори и ацетилхолиносвобождаващи модулатори. Преди десетилетие три холинестеразни средства са използвани в Европа – такрин, донепезил и по-късно ривастигмин. Сега за лечение на лека до умерена степен на Алцхаймерова болест се употребяват също три медикамента – донепезил, галантамин и ривастигмин (Francis, 2005).

### **Ривастигмин**

Химически представлява (S)-N-ethyl-3-[(1-dimethyl-amino)ethyl]-N-methyl-phenylcarbamate hydrogentartrate.

#### ***Фармакодинамика на ривастигмина***

Ривастигминът е холинестеразен инхибитор със структурна формула, различна от тази на съществуващите до момента холинестеразни инхибитори. Той е псевдообратим, неселективен холинестеразен инхибитор. По-малко изписван и проучван в сравнение с донепезила, ривастигмина е силен инхибитор и на двете – ацетилхолинестераза и бутирилхолинестераза (Vejar et al., 1999). Съществува доказано съответствие между степента на ацетилхолинестеразна инхибиция и наблюдаваните когнитивни подобрения. Не е напълно уточнено дали инхибирането на бутирилхолинестеразата способства за терапевтичния му ефект (Wilkinson et al., 2004).

Ривастигминът е класифициран като междинно действащ или „фалшиво“ необратим инхибитор, предизвикващ дълготрайна инхибиция на холинестеразата, продължаваща повече от 10 часа, за разлика от такрина и донепезила, които действат само няколко минути. Холинестеразната инхибиция президвикана от ривастигмина е доза-зависима (Jann, 2000).

Сравнително изследване ефектите на 8 холинестеразни инхибитора (такрин, бис-такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин, хептил-физостигмин, ТАК-147 и метрифонат) върху активността на ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата в мозъчна кора на здрави хора и болни от Алцхаймерова болест показва, че единствено ривастигмина е високо специфичен спрямо бутирилхолинестеразата (Rakonczay, 2003).

Ривастигминът е централно селективен ацетилхолинестеразен инхибитор, водещ до бавна дисоциация на карбамилните производни от естерните места на ацетилхолинестеразата. Предклинични проучвания потвърждават централната селективност на лекарството и неговото разпространение в гръбначно-мозъчната течност. Според научните публикации той подобрява когнитивните функции и е относително добре поносим в средни дози. Клинични проучвания с ривастигмин в дози от 6 до 12 мг дневно показват, че той значимо подобрява когнитивните функции и дейностите от ежедневието на пациентите (Gottwald and Rozanski, 1999).

#### ***Фармакокинетика на ривастигмина***

Ривастигминът се абсорбира бързо при орално приложение. Има добра бионаличност и слабо се свързва с плазмените протеини (40%). Плазменият му полуживот е по-малък от 2 часа. Метаболизира се до неактивни метаболити на местото на неговото действие, заобикаляйки чернодробните метаболитни пътища. Това го прави незаменимо средство на

избор при пациенти с чернодробни увреждания. Гастроинтестиналните странични ефекти (гадене, повръщане, коремни болки и диария) са свързани с периферна инхибиция на холинестеразата и са по-слабо изразени в сравнение с първа генерация холинестеразни инхибитори. Те се наблюдават в началото на лечението с ривастигмин по време на титрационната фаза и намаляват в поддържащата фаза (Jann MW, 2000).

По-късни фармакокинетични проучвания доказват, че ривастигмина се хидролизира от естерази. Минимални взаимодействия са възможни с лекарства, метаболизиращи се от CYP450 ензимите. Никотинът отслабва клиничния ефект на ривастигмина (Hansen et al., 2006).

### *Ривастигмин – експериментални данни*

Изследвания върху невродегенеративен модел на клетъчни култури от кортикални неврони на 16-дневни плъши ембриони разкриват невропротективния и невровъзстановяващ ефект на ривастигмина, включващ подобряване на невроналната морфология и възстановяване на синаптичната функция. Изследователите смятат, че бутирилхолинестеразната инхибиция е нова терапевтична стратегия за Алцхаймеровата болест (Bailey and Lahiri, 2010).

Вејар и съавтори (1999) изследват ефекта на ривастигмин в дози от 0.5 до 2.5 мг/кг върху модел на нарушена памет (скополаминова амнезия) на плъхове във воден лабиринт на Морис и тестове за пасивно обучение. Ривастигминът инхибира холинестеразата в мозъчната кора и хипокампа и антагонизира дефицита на работна и дълготрайна памет. Сравнявайки го с такрин в дози от 2.5 до 17.7 мг/кг установяват, че в хипокампа такрина по-слабо инхибира холинестеразата от ривастигмина. Ривастигмин в дози от 1.5 и 2.5 мг/кг инжектирани непосредствено след всяка обучителна сесия при пасивен авойданс тестове антагонизират дефицита на дълготрайната памет, предизвикан от скополамин в доза 1 мг/кг. Високите дози холинестеразни инхибитори могат да антагонизират паметовия дефицит предизвикан от скополамин чрез ексцесивна холинергична стимулация на централната нервна система.

Изследван е ефектът на ривастигмин в дози 0.5, 1, 1.5 и 2.5 мг/кг върху модел на токсично увреждане на плъхове с алуминиев хлорид. Алуминиевият хлорид е прилаган интраперитонеално в доза 100 мг/кг на ден в продължение на 60 дни. Ривастигминът е прилаган интраперитонеално 60 минути преди поведенческите тестове (открито поле, воден лабиринт на Морис, лабиринт с радиални рамене, пасивен авойданс тест и рота-рот тест). Ривастигминът доза-зависимо подобрява локомоторната и изследователска активност, обучението и паметта на животните с модел на интоксикация. Той има способността да възстановява поведенческите дефицити причинени от алуминиевия хлорид (Abdel-Aal et al., 2011).

Подобряващи ефекти на ривастигмина са наблюдавани при плъхове с колхицин-индуцирана невротоксичност като животински модел на спорадична деменция от Алцхаймеров тип. Инжектирането на колхицин интрацеребровентрикуларно индуцира липидна пероксидация, повишава нитрита, изчерпва глутатиона и редуцира ацетилхолинестеразното ниво в мозъка на плъхове. Ривастигминът значимо подобрява колхицин-индуцираните когнитивни увреждания и редуцира нивото на холинестеразата (Kumar et al., 2007).

Somim и съавтори (2009) установяват, че ривастигмина възстановява когнитивните увреждания на плъхове със септична инфекция при тестове в апарат открито поле. Подобряващият ефект е изразен както по отношение на обучението, така и по отношение на запаметяването.

Електрофизиологични и лиганд-свързващи експерименти върху човешките alpha4/beta2 никотинови рецептори показват, че атропина, скополамина и физостигмина са конкурентни техни лиганди. Инхибиторният ефект на холинергичните средства ривастигмин

и галантамин според тези автори е неконкурентен и се дължи на блокиране на йонните канали (Smulders et al., 2005).

#### ***Ривастигмин – клинични данни***

Предклинични биохимични изследвания показват, че ривастигмина има предимно централни ефекти. Две големи мултицентрови клинични проучвания върху 1324 пациента показват, че ривастигмин в дози 6-12 мг дневно, достигнати по схема с постепенно повишаване на дозата води до значимо по-добри резултати спрямо плацебо по три когнитивни и функционални скали (Jann, 2000).

Резултати от две годишно лечение на пациенти с Алцхаймерова болест с ривастигмин показват, че дълготрайното лечение забавя прогресирането на поведенческите и психопатологични симптоми на заболяването. Наблюдава се овладяване на агресията, халюцинациите и параноидните мисли. Авторите са категорични, че болните започнали лечението с ривастигмин по-рано имат много по-добри резултати, спрямо тези започнали 6 месеца по-късно (Rosler et al., 1998).

Forette и съавтори (1999) установяват, че клинично ефективни са дневни дози на ривастигмина по-големи от 6 мг на ден. Те изследват профила на безопасност, поносимост и ефективност на ривастигмин и в дози по-големи от 12 мг дневно в продължение на повече от 10 седмици, давани в два или 3 приема на 114 пациента. Средната максимално поносима доза е приблизително 10 мг дневно. Тази доза не променя виталните белези, хематологичните показатели и органните функции на пациентите. Даже дози на ривастигмина по-големи от 12 мг дневно могат да се използват ефективно за подобряване на качеството на живот на пациентите с Алцхаймерова болест. Различни тестове за паметови и поведенчески промени представят по-добри клинични резултати при двукратен дневен прием.

През последните години е прилаган и като референтно лекарство, с което се сравняват нови съединения, които са потенциални инхибитори на ацетилхолинестеразата и бутирилхолинестеразата (Fleck et al., 2008).

У нас ***ривастигмин*** е разрешен за употреба с търговското име ***Exelon*** на фармацевтичната фирма Novartis под формата на rivastigmine tartrate в капсули от 1 мг, 1.5 мг, 3 мг, 4.5 мг и 6 мг.

**Acknowledgments:** This work is a part of Medical University Plovdiv granted project NO-03/2012.

#### **REFERENCES**

1. Abdel-Aal R.A., A.A. Assi, B.B. Kostandy, 2011. Rivastigmine revers aluminium-induced behavioral changes in rats. Eur. J. Pharmacol., 659(2-3), 169-176.
2. Bailey J.A. and D.K. Lahiri, 2010. A novel effect of rivastigmine on pre-synaptic proteins and neuronal viability in neurodegeneration model of fetal rat primary cortical cultures and its implication in Alzheimer's disease. J Neurochem., 112(4), 843-853.
3. Bejar C., R.H. Wang, M. Weinstock, 1999. Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats. Eur J Pharmacol., 383(3), 231-240.
4. Chun W. and G. V. Johnson, 2007. The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. Front. Biosci., 12, 733-756.
5. Comim C.M., J.G. Pereira, A. Steckert, F. Petronilho, T. Barichello, J. Quevedo, F. Dal-Pizzol, 2009. Rivastigmine revers habituation memory impairments observed in sepsis survivor rats. Shock, 32(3), 270-271.
6. Fleck C., D. Appenroth, M. Decker, J. Lehmann, 2008. A new way of data interpretation for cognition tests in rats used to characterize six choline esterase inhibitors with heterocyclic nitrogen bridgehead structure. Application in Alzheimer therapy. Arzneimittelforschung, 58(11), 543-550.

7. Forette F., R. Anand, G. Gharabawwi, 1999. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon). *Eur J Neurol.*, 6(4), 423-429.
8. Francis P.T., 2005. The Interplay of Neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectrums, The Inter J Neuropsychiatric Med.*, 10(18), 6-9.
9. Gottwald G.M. and P.I. Rozanski, 1999. Rivastigmine, a brain-region selective acetylcholinesterase inhibitor for treating Alzheimer's disease: review and current status. *Expert Opin Investing Drugs*, 8(10), 1673-1682.
10. Hansen R.A., G. Gartlehner, D.J. Kaufer, K.N. Lohr, T. Carey, 2006. Drug Class Review on Alzheimer's Drugs: Final Report, Portland (OR), Oregon Health & Science University.
11. Jann M.W., 2000. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy*, 20(1), 1-12.
12. Kidd P.M., 2008. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern. Med. Rev.*, 13(2), 85-115.
13. Kumar A., N. Seghal, P.S. Naidu, S.S.V. Padi, R. Goyal, 2007. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacological Reports*, 57, 274-283.
14. Minati L., T. Edginton, M.G. Bruzzone, G. Giascone, 2009. Current concept in Alzheimer's disease: multidisciplinary review. *Am. J. Alzheimer. Dis. Other Dement.*, 24(2), 95-121.
15. Petersen R.C., C.R. Jack, Y.C. Xu, P.C. Waring, P.C. O'Brien, G.E. Smith, R.J. Ivnik, E.G. Tangalos, B.F. Boeve, E. Kokmen, 2000. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Front. Biosci.*, 13, 492-504.
16. Raonczay Z, 2003. Potencies and selectivities of inhibitors of acetylcholinesterase and its molecular forms in normal and Alzheimer's disease brain. *Acta. Biol. Hung.*, 54(2), 183-189.
17. Rosler M., W. Retz, P. Retz-Junginger, H.J. Drenner, 1998. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Behav. Neurol.*, 11(4), 211-216.
18. Smulders C.J., R. Zwart, I. Bermudez, R.G. van Kleef, P.J. Groot-Kormelink, H.P. Vijverberg, 2005. Cholinergic drugs potentiate human nicotinic alpha4/beta2 acetylcholine receptors by a competitive mechanism. *Eur. J. Pharmacol.*, 509(2-3), 97-108.
19. Wang L., J.S. Swank, I.E. Glick, M.H. Gado, M.I. Miller, J.C. Morris, J. G. Csernansky, 2003. Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer's type from healthy aging. *Neuroimaging*, 20, 667-682.
20. Wang L., J.P. Miller, M.H. Gado, D.W. McKeel, M. Rothermich, M.I. Miller et al., 2006. Abnormalities of hippocampal surface structure in very mild dementia of the Alzheimer's type. *Neuroimage*, 30, 52-60.
21. Wilkinson D.G., P.T. Francis, E. Schwam, J. Payne-Parrish, 2004. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*, 21(7), 453-478.