

Marta Żurek¹, Piotr Wierzbński²

Otrzymano: 23.12.2025
Zaakceptowano: 02.03.2026
Opublikowano online: 03.03.2026

Leczenie zespołów otępiennych nowoczesnymi systemami transdermalnymi

Treatment of dementia syndromes using modern transdermal delivery systems

¹ Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Polskie Towarzystwo Medycyny Holistycznej, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Wierzbński, Polskie Towarzystwo Medycyny Holistycznej, ul. Antoniego Książka 18, 91-603 Łódź, e-mail: piotr1wierzbinski@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/PIPK.2026.0010>

ORCID iDs

1. Marta Żurek  <https://orcid.org/0009-0004-0379-8350>

2. Piotr Wierzbński  <https://orcid.org/0009-0001-2775-4668>

Streszczenie

Choroba Alzheimer'a jest najczęstszą przyczyną otępienia na świecie i pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny. Wobec braku terapii modyfikujących jej przebieg podstawę postępowania terapeutycznego stanowi leczenie objawowe z wykorzystaniem inhibitorów cholinesterazy i memantyny. Rywastygmina jest wyjątkowym inhibitorem cholinesterazy, działającym zarówno na acetylocholino-, jak i butyrylocholinoesterazę, dostępnym w postaci doustnej i transdermalnej. W niniejszej pracy poglądowej przedstawiono aktualne dane dotyczące roli rywastygminy w leczeniu choroby Alzheimer'a, ze szczególnym uwzględnieniem systemów transdermalnych. Omówiono także właściwości farmakologiczne leku, skuteczność kliniczną oraz tolerancję i bezpieczeństwo stosowania postaci doustnych oraz przeznaczone, a także praktyczne aspekty rozpoczynania leczenia i zmiany terapii z postaci doustnej na transdermalną. Ponadto przedstawiono najnowsze dane dotyczące systemów transdermalnych o wydłużonym czasie stosowania, aplikowanych dwa razy w tygodniu. Transdermalne postaci rywastygminy zapewniają stabilniejsze stężenia leku w osoczu, lepszą tolerancję ze strony przewodu pokarmowego i poprawę adherencji w porównaniu z postaciami doustnymi. Systemy transdermalne o wydłużonym czasie stosowania mogą dodatkowo zmniejszać obciążenie pacjentów i opiekunów, potencjalnie zwiększając skuteczność leczenia w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Rywastygmina w postaci transdermalnej stanowi wartościową opcję w leczeniu objawowym choroby Alzheimer'a, szczególnie u pacjentów z nietolerancją terapii doustnej lub trudnościami w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimer'a, rywastygmina, inhibitory cholinesterazy, systemy transdermalne, leczenie otępienia, adherencja, opiekunowie

Abstract

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia worldwide and remains one of the greatest challenges of modern medicine. In the absence of disease-modifying therapies, symptomatic treatment with cholinesterase inhibitors and memantine constitutes the cornerstone of clinical management. Rivastigmine is a unique cholinesterase inhibitor that acts on both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and is available in oral and transdermal formulations. This narrative review summarises current evidence on the role of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease, with particular emphasis on transdermal delivery systems. It also discusses the pharmacological properties, clinical efficacy, tolerability, and safety of oral and transdermal rivastigmine, as well as practical aspects of treatment initiation and switching from oral to transdermal therapy. In addition, recent data on extended-interval transdermal systems applied twice weekly are reviewed. Transdermal formulations of rivastigmine provide more stable plasma drug concentrations, improved gastrointestinal tolerability, and enhanced treatment adherence compared with oral formulations. Extended-interval transdermal systems may further reduce the burden for patients and caregivers, potentially improving treatment effectiveness in real-world clinical practice. Rivastigmine transdermal therapy represents a valuable option in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease, particularly in patients with poor tolerance of oral therapy or difficulties with treatment adherence.

Keywords: Alzheimer's disease, rivastigmine, cholinesterase inhibitors, transdermal systems, dementia treatment, adherence, caregivers

WSTĘP

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) nadal pozostaje najczęstszą przyczyną otępienia i jednym z najpoważniejszych wyzwań medycyny XXI wieku. Szacuje się, że obecnie na świecie żyje ponad 50 milionów osób z otępieniem, a do 2050 roku ich liczba może się potroić (Kumar *et al.*, 2023; Scheltens *et al.*, 2021; Soria Lopez *et al.*, 2019). Otępienie jest główną przyczyną śmiertelności i zachorowalności osób starszych, przy czym jego najczęstszą przyczyną pozostaje AD (Kumar *et al.*, 2023; Soria Lopez *et al.*, 2019). Ponadto AD istotnie wpływa na sytuację ekonomiczną i psychospołeczną społeczeństw, na przykład w Stanach Zjednoczonych jest szóstą najczęstszą przyczyną zgonów (Kumar *et al.*, 2023).

ROZPOZNANIE CHOROBY ALZHEIMERA

Najczęstszą przyczyną otępienia jest AD, która odpowiada za 40–60% wszystkich jego przypadków (Birks i Grimley Evans, 2015; Kumar *et al.*, 2023), a drugą w kolejności jest otępienie naczyniowe (13–35%), które często nakłada się na otępienie typu alzheimerowskiego. Według różnych badań częstość współwystępowania otępienia naczyniowego i otępienia w przebiegu AD wynosi 22–89% (Birks i Grimley Evans, 2015).

W tab. 1 przedstawiono kryteria rozpoznania AD według klasyfikacji ICD-10 (World Health Organization, 1992).

ETIOLOGIA CHOROBY ALZHEIMERA

Głównym czynnikiem etiologicznym AD jest neurodegeneracja, czyli nieodwracalny proces postępującej śmierci komórek nerwowych i utraty neuronów. Podstawowe zmiany neuropatologiczne w AD obejmują odkładanie blaszek amyloidowych i powstawanie wewnątrzkomórkowych splątków neurofibrylarnych białka tau (Dorosz-kiewicz *et al.*, 2022; Stephenson *et al.*, 2018; Therriault *et al.*, 2022).

Zmiany neurodegeneracyjne mogą być również związane z procesem zapalnym. Neurozapalenie w AD ma charakter przewlekły i nie wykazuje tendencji do samoistnego

ustąpienia. Nie wyjaśniono jednak jednoznacznie, czy proces zapalny spowalnia czy nasila gromadzenie się patologicznych złogów amyloidu β i białka tau (Fišar, 2022; Stephenson *et al.*, 2018).

Wszystkie wymienione mechanizmy prowadzą do zaburzeń funkcjonowania układów neuroprzekaznikowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Zmiany neurodegeneracyjne obejmujące neurony układu cholinergicznego prowadzą do rozwoju ośrodkowego deficytu cholinergicznego (Lane *et al.*, 1998). Postępująca utrata limbicznej i neokortykałnej aktywności cholinergiczej w AD ma istotne znaczenie kliniczne i odpowiada za takie objawy, jak zaburzenia pamięci, uczenia się, uwagi i innych wyższych funkcji poznawczych (Lane *et al.*, 1998).

LECZENIE OBJAWOWE – INHIBITORY ACETYLOCHOLINOESTERAZY I MEMANTYNA

Wobec braku skutecznych terapii przyczynowych leczenie AD ma charakter objawowy i opiera się głównie na inhibitorach acetylocholinoesterazy (*acetylcholinesterase inhibitor*, AChEI), takich jak rywastygmina, donepezyl i galantamina, oraz antagoniście receptora NMDA – memantynie. AChEI zwiększają dostępność acetylocholiny w synapsach poprzez hamowanie jej enzymatycznego rozkładu. Klinicznie przekłada się to na opóźnienie pogłębiania się deficytów poznawczych i łagodzenie objawów behawioralnych (Birks i Grimley Evans, 2015; Scheltens *et al.*, 2021; Soria *et al.*, 2019).

W licznych badaniach wykazano, że AChEI poprawiają funkcje poznawcze i objawy behawioralne w porównaniu z placebo. Chociaż najlepsze efekty terapeutyczne ich stosowania obserwuje się we wczesnych stadiach AD, to nie zaleca się odstawiania tych leków wraz z progresją choroby (Birks i Grimley Evans, 2015; Scheltens *et al.*, 2021).

Memantyna jest antagonistą receptora NMDA zatwierdzonym do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AD zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z AChEI. Działa ona neuroprotektoryjnie poprzez stabilizację czynności neuronów i hamowanie nadmiernego napływu jonów wapnia do komórki nerwowej (Cummings *et al.*, 2006; Parsons *et al.*, 2013; Reisberg *et al.*, 2003).

Kryterium	
A. Zaburzenia pamięci	Upośledzenie pamięci, zwłaszcza świeżej, przy względnie lepiej zachowanej pamięci dawnych wydarzeń (we wczesnym okresie choroby)
B. Zaburzenia innych funkcji poznawczych	Co najmniej jedno z następujących: zaburzenia myślenia i rozumowania, upośledzenie zdolności planowania i organizacji, zaburzenia językowe (afazja), zaburzenia praksjii lub gnozyj
C. Zachowana świadomość	Brak ilościowych zaburzeń świadomości (kryterium spełnione przez większość czasu trwania choroby)
D. Zaburzenia kontroli emocjonalnej, motywacji lub zachowania	Co najmniej jedno z następujących: chwiejność emocjonalna, drażliwość, apatia, zubożenie reakcji społecznych, zmiany osobowości
E. Czas trwania	Objawy utrzymują się co najmniej 6 miesięcy
F. Wykluczenie innych przyczyn	Brak dowodów na inną chorobę mózgu, ogólnoustrojową lub metaboliczną, która mogłaby wyjaśniać otępienie (np. udar, guz ośrodkowego układu nerwowego, niedobory metaboliczne)

Tab. 1. Kryteria rozpoznania AD według klasyfikacji ICD-10

RYWASTYGMINA – CECHY SZCZEGÓLNE

Szczególne miejsce w grupie AChEI zajmuje rywastygmina, będąca jedynym odwracalnym inhibitorem działającym zarówno na acetylocholinoesterazę (AChE), jak i butyrylocholinoesterazę (BuChE). Obie formy jej podania – doustna i transdermalna – są zatwierdzone do leczenia łagodnej do umiarkowanej ciężkiej postaci AD (Dhillon, 2011). Dualny mechanizm działania rywastygminy może mieć istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wraz z postępem AD aktywność AChE maleje, natomiast aktywność BuChE wzrasta, szczególnie w obrębie hipokampa i kory skroniowej (Dhillon, 2011).

DWIE FORMY PODANIA – DOUSTNA I TRANSDERMALNA

Niewielka masa cząsteczkowa rywastygminy (~250 Da) w połączeniu z jej właściwościami lipo- i hydrofilowymi umożliwia skuteczne przenikanie przez warstwę lipidową skóry, dostęp do krążenia ogólnego i przekraczanie bariery krew–mózg (Dhillon, 2011). Droga przeskórna pozwala natomiast na ominięcie efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, co pozwala na stosowanie mniejszych dawek terapeutycznych.

Postać doustna

Badania kliniczne II i III fazy potwierdziły skuteczność doustnej rywastygminy w dawkach 6–12 mg na dobę. Lek cechuje się szybkim wchłanianiem (T_{max} ~1 godz.), biodostępnością wynoszącą około 35% i krótkim okresem półtrwania ($T_{1/2}$ ~1 godz.) (Dhillon, 2011; Lefèvre *et al.*, 2007).

Rywastygmina cechuje się wyjątkowym mechanizmem metabolizmu, polegającym na hydrolizie bezpośrednio w obrębie enzymów docelowych – AChE i BuChE. Proces ten zachodzi bez istotnego udziału enzymów wątrobowych cytochromu P450, w związku z czym nie powstają klinicznie istotne metabolity wymagające dalszej eliminacji przez wątrobę lub nerki. Taki profil farmakokinetyczny przekłada się na bardzo niskie ryzyko interakcji lekowych, co jest korzystne u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi i leczonych wielolekowo (Birks i Grimley Evans, 2015).

Podawanie rywastygminy wraz z posiłkiem prowadzi do spowolnienia wchłaniania (T_{max} 1,4–1,6 godz.) i obniżenia maksymalnego stężenia leku w osoczu o około 30% w porównaniu z podaniem na czczo (Lefèvre *et al.*, 2007). Do jej najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności, wymioty i biegunka (Dhillon, 2011; Lefèvre *et al.*, 2007).

Plastry codzienne

Postać transdermalna rywastygminy została opracowana w celu poprawy tolerancji leczenia i zwiększenia adherencji pacjentów. Formuła przeskórna pozwala uniknąć metabolizmu wątrobowego oraz zapewnia stabilniejsze stężenia leku

w osoczu i mniejsze wahania wartości C_{max} , co przekłada się na lepszy profil tolerancji w porównaniu z postacią doustną (Alva *et al.*, 2015; Farlow *et al.*, 2013; Winblad *et al.*, 2007).

Plastry stosowane dwa razy w tygodniu

Nowa formuła rywastygminy w postaci plastra stosowanego dwa razy w tygodniu zapewnia uwalnianie leku przez 3–4 dni, co umożliwia aplikację w stałe dni tygodnia. Takie rozwiązanie zmniejsza obciążenie pacjenta i opiekuńca oraz może sprzyjać poprawie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (Schurad *et al.*, 2022).

SKUTECZNOŚĆ RYWASTYGMINY – DANE KLINICZNE

Wczesne badania II fazy wykazały skuteczność rywastygminy w dawkach do 12 mg na dobę w zakresie poprawy wyników w testach funkcji poznawczych, takich jak Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog), Clinician's Interview–Based Impression of Change Plus (CIBIC-Plus) czy Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER). Kolejne badania III fazy potwierdziły przewagę wyższych dawek (6–12 mg/dobę) nad placebo pod względem spowolnienia tempa pogarszania się funkcji poznawczych i poprawy ogólnego funkcjonowania pacjentów z otępieniem (Birks i Grimley Evans, 2015).

Wykazano również, że dłuższy, przekraczający 24 tygodnie, czas stosowania rywastygminy wiąże się z większymi korzyściami klinicznymi, zwłaszcza u pacjentów we wczesnych stadiach AD (Birks i Grimley Evans, 2015).

BADANIA BIORÓWNOWAŻNOŚCI PLAISTRA

Projekt badania ATMINA, opisany przez Schuradę i wsp. (2022), opierał się na randomizowanej próbie zdrowych ochotników. Do badania włączono 58 mężczyzn w wieku 18–55 lat, którzy otrzymywali plaster Test (9,5 mg/24 h, aplikowany co 3–4 dni) lub referencyjny plaster Exelon® (9,5 mg/24 h, aplikowany codziennie).

Wykazano wysoką adhezję plastrów – średnia przyczepność wynosiła 98,74% dla plastra aplikowanego co 3–4 dni i 95,29% dla preparatu referencyjnego. Nie obserwowano przypadków całkowitego odklejenia plastrów, a odklejenie częściowe występowało sporadycznie (Schurad *et al.*, 2022). Analiza parametrów farmakokinetycznych wykazała bioekwiwalentność obu formułek w zakresie AUC, C_{max} i C_{min} , mieszczącą się w granicach 80–125%. Obie postaci były dobrze tolerowane, nie powodowały poważnych zdarzeń niepożądanych (Schurad *et al.*, 2022).

PERSPEKTYWA KLINICYSTÓW I OPIEKUNÓW

Badanie ankietowe przeprowadzone w Hiszpanii w 2023 roku obejmowało neurologów i geriatrów oceniających doświadczenia związane ze stosowaniem plastrów

w codziennej praktyce klinicznej. Znaczna część lekarzy zalecała zmianę z plastra codziennego na system 3–4-dniowy ze względu na większą wygodę stosowania i preferencje opiekunów. Większość respondentów oceniła satysfakcję pacjentów i opiekunów jako wysoką lub bardzo wysoką, a poprawa adherencji była szczególnie widoczna u pacjentów w politerapii i z ograniczonym wsparciem opiekuńczym.

REAKCJE SKÓRNE NA SYSTEMY TRANSDERMALNE

Jednym z potencjalnych ograniczeń terapii transdermalnej jest możliwość wystąpienia reakcji skórnych w miejscu aplikacji (*rivastigmine-induced dermatitis associated with transdermal system*, miejscowe zapalenie skóry indukowane rywastygminą związane z systemem transdermalnym). W randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że najczęściej obserwuje się łagodne reakcje miejscowe, takie jak rumień czy świąd, które zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu 24 godzin po usunięciu plastra (Lefèvre *et al.*, 2007; Schurad *et al.*, 2022).

W badaniach OPTIMA i ACTION potwierdzono dobry profil bezpieczeństwa systemów transdermalnych, przy czym reakcje skórne miały charakter łagodny i występowały u mniej niż jednej czwartej pacjentów (Alva *et al.*, 2015).

ZMIANA LECZENIA DOUSTNEGO NA TERAPIĘ TRANSDERMALNĄ

W wielu badaniach wykazano, że przejście z doustnych AChEI na system transdermalny może być korzystne,

zwłaszcza u pacjentów z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego, utratą skuteczności leczenia lub problemami z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych (Cagnin *et al.*, 2015; Darreh-Shori i Jelic, 2010; Sadowsky *et al.*, 2010; Ueda *et al.*, 2019).

W badaniach prospektywnych obserwowano stabilizację lub poprawę wyników w Krótkiej Skali Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination) po 6 miesiącach terapii transdermalnej, a tolerancja leczenia była często lepsza u pacjentów wcześniej stosujących doustne AChEI (Cagnin *et al.*, 2015; Ueda *et al.*, 2019).

W tab. 2 przedstawiono porównanie dwóch systemów transdermalnych i formy doustnej.

ZNACZENIE DLA OPIEKUNÓW

Większość pacjentów z AD pozostaje pod opieką bliskich, dla których wiąże się to z istotnym obciążeniem fizycznym i psychicznym. Poprawa tolerancji leczenia i rzadsza aplikacja plastra, zwłaszcza w schemacie dwa razy w tygodniu, mogą istotnie zmniejszać obciążenie opiekunów i ułatwiać codzienne funkcjonowanie pacjentów (Adler *et al.*, 2014; Greenspoon *et al.*, 2011; Haake *et al.*, 2020).

PODSUMOWANIE

AChEI stanowią podstawę leczenia objawowego otępienia w przebiegu AD. Rywastygmina, obok donepezylu, pozostaje jednym z głównych leków stosowanych w terapii AD. Systemy transdermalne rywastygminy charakteryzują się korzystniejszym profilem tolerancji w porównaniu z postacią doustną. Nowa formuła, stosowana dwa razy

Cecha	Postać doustna	Plaster codzienny	Plaster 3–4-dniowy (2× na tydzień)
Substancja czynna	Rywastygmina	Rywastygmina	Rywastygmina
Droga podania	Doustna	Transdermalna	Transdermalna
Schemat dawkowania	2× dziennie	1× dziennie	Co 3–4 dni (2× w tygodniu)
Dawka terapeutyczna	6–12 mg/dobę	9,5 mg/dobę (lub 13,3 mg/dobę)	9,5 mg/dobę
Czas uwalniania leku	Krótki ($T_{1/2} \sim 1$ godz.)	24 godz.	72–96 godz.
Profil farmakokinetyczny	Wyraźne wahania stężeń, wysokie C_{max}	Stabilniejsze stężenia w osoczu	Bioekwiwalentność względem plastra codziennego (AUC, C_{max} , C_{min} 80–125%)
Efekt pierwszego przejścia	Obecny	Brak	Brak
Metabolizm (CYP450)	Brak istotnego udziału	Brak istotnego udziału	Brak istotnego udziału
Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego	Częste (nudności, wymioty, biegunka)	Znacznie rzadsze	Porównywalnie rzadkie
Reakcje skórne w miejscu podania	Nie dotyczy	Możliwe (zwykle łagodne)	Możliwe (zwykle łagodne)
Adhezja (przyczepność)	Nie dotyczy	95,29%	98,74%
Ryzyko całkowitego odklejenia	Nie dotyczy	Nie obserwowano	Nie obserwowano
Wpływ na adherencję	Ograniczona (częste dawkowanie, tolerancja)	Poprawa	Potencjalnie największa poprawa
Obciążenie pacjenta i opiekuna	Wysokie	Umiarkowane	Najmniejsze
Preferencje kliniczne	Pacjenci dobrze tolerujący terapię doustną	Pacjenci z nietolerancją doustną	Pacjenci z problemami adherencji

Tab. 2. Porównanie dwóch systemów transdermalnych i formy doustnej. Źródło: opracowanie własne na podstawie: Dhillon (2011), Lefèvre i wsp. (2007), Schurad i wsp. (2022) i Winblad i wsp. (2007)

w tygodniu, wykazuje bioekwiwalentność względem plastra referencyjnego, a dostępne dane wskazują na lepszą adhezję i większą wygodę stosowania.

Perspektywa klinicystów i opiekunów potwierdza potencjał tej formy terapii w poprawie przestrzegania zaleceń i satysfakcji z leczenia, choć potrzebne są dalsze badania prowadzone w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Wkład autorów

Analiza i interpretacja danych: MŻ. Napisanie artykułu: MŻ, PW. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: PW.

Piśmiennictwo

- Adler G, Mueller B, Articus K: The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 465–470.
- Alva G, Cummings JL, Galvin JE et al.: Skin reactions at the application site of rivastigmine patch (4.6 mg/24 h, 9.5 mg/24 h or 13.3 mg/24 h): a qualitative analysis of clinical studies in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 518–530.
- Birks JS, Grimley Evans J: Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): CD001191.
- Cagnin A, Cester A, Costa B et al.: Effectiveness of switching to the rivastigmine transdermal patch from oral cholinesterase inhibitors: a naturalistic prospective study in Alzheimer's disease. *Neurol Sci* 2015; 36: 457–463.
- Cummings J, Schneider E, Tariot PN et al.: Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57–63.
- Darreh-Shori T, Jelic V: 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.
- Dhillon S: Rivastigmine transdermal patch: a review of its use in the management of dementia of the Alzheimer's type. *Drugs* 2011; 71: 1209–1231.
- Doroszkiwicz O, Groblewska M, Mroczko B: Molecular biomarkers and their implications for the early diagnosis of selected neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 4610.
- Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH 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* 2013; 19: 745–752.
- Fišar Z: Linking the amyloid, tau, and mitochondrial hypotheses of Alzheimer's disease and identifying promising drug targets. *Bio-molecules* 2022; 12: 1676.
- Greenspoon J, Herrmann N, Adam DN: Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature. *CNS Drugs* 2011; 25: 575–583.
- Haake A, Nguyen K, Friedman L et al.: An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 147–157.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A et al.: Alzheimer disease. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2023.
- Lane RM, Potkin SG, Enz A: Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 101–124.
- Lefèvre G, Sedek G, Huang HL et al.: Pharmacokinetics of a rivastigmine transdermal patch in healthy volunteers: relative effects of body site application. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 471–478.
- Parsons CG, Danysz W, Dekundy A et al.: Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res* 2013; 24: 358–369.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al.: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–1341.
- Sadowsky CH, Dengiz A, Meng X: Switching from oral donepezil to rivastigmine transdermal patch: 20-week extension phase results. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12: PCC.09m00852.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M et al.: Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; 397: 1577–1590.
- Schurad B, Koch C, Schug B et al.: Comparative bioavailability study of a novel multi-day patch formulation of rivastigmine (twice weekly) with Exelon® transdermal patch (daily) – a randomized clinical trial. *Curr Alzheimer Res* 2022; 19: 541–553.
- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC: Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol* 2019; 167: 231–255.
- Stephenson J, Nutma E, van der Valk P et al.: Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. *Immunology* 2018; 154: 204–219.
- Therriault J, Benedet AL, Benedet AL et al.: Staging of Alzheimer's disease: past, present, and future perspectives. *Trends Mol Med* 2022; 28: 726–741.
- Ueda K, Katayama S, Arai T et al.: Efficacy, safety, and tolerability of switching from oral cholinesterase inhibitors to rivastigmine transdermal patch with 1-step titration in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 24-week, open-label, multicenter study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2019; 9: 302–318.
- 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.
- World Health Organization: ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva 1992.