

INHIBITORY CHOLINESTERÁZ V LÉČBĚ DEMENCE – JEJICH BEZPEČNOST A MOŽNÁ ÚSKALÍ

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., MUDr. Klára Látalová

Psychiatrická klinika FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

Autoři podávají praktický pohled na léčbu demence inhibitory cholinesteráz (ICHE). Podávají jejich stručný přehled. Vyjadřují se k očekávání výsledků léčby. Oceňují terapeutický pokrok, který zavedení inhibitorů cholinesteráz – donepezilu, galantaminu a rivastigminu – přineslo. Nastiňují problémy, které mohou nastat v praxi, a to zejména v důsledku zásahu do cholinergního metabolismu, nebo v souvislosti s možnými interakcemi, a to jak interakcemi mezi inhibitory cholinesteráz a jinými podávanými léky, tak i inhibitory a přítomnými tělesnými nemocemi provázejícími často vyšší věk. Autoři uvádějí, že správný výběr léku a odpovídající monitorování rizikových veličin vede ke zvýšení komfortu jak nemocných, tak i personálu. Klíčová slova: demence, inhibitory cholinesteráz, donepezil, rivastigmin, galantamin.

CHOLINESTERASE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF DEMENTIA – THEIR SAFETY AND POSSIBLE HAZARDS

Authors give practical view into a treatment of dementia with cholinesterase inhibitors and brief list is presented. They also express treatment expectations too. Authors appreciate therapeutic advance brought from introduction of cholinesterase inhibitors – donepezil, galantamine and rivastigmine. Presented problems can rise in practice mostly from interference with cholinergic metabolism or due to other possible interactions between cholinesterase inhibitors and other drugs or interactions between inhibitors and somatic disease linked with elderly. Authors state, that correct choice of a drug and appropriate monitoring of risks factors increases either patients' and staff's comfort.

Key words: dementia, cholinesterase inhibitors, donepezil, rivastigmine, galantamine.

Úvod

Terapie všech demencí zahrnuje v zásadě dva kroky – farmakoterapii a behaviorální (nebiologickou) léčbu. Farmakoterapie je základním krokem, behaviorální léčba je nezbytným podpůrným krokem, bez něhož bychom sebe i pacienta zbytečně okrádali o úspěchy v léčbě.

Ve stručnosti se zmíníme o tom, co zahrnuje behaviorální terapie. Jde o motivaci nemocného, aktivizaci, kognitivní a tělesný trénink, každodenní aktivní kontakt, provádění nejrůznějších aktivit směřujících k rehabilitaci a reaktivizaci mentální i somatické. Toto tvůrčí zázemí musí být doplněno i aktivní péčí o výživu demenčního nemocného, neboť ti pacienti jsou často v katabolismu i při kaloricky adekvátně složené stravě. U demence platí dvojnásob to, co se opakuje ve všech oblastech medicíny: pokud chceme dosáhnout maximálního úspěchu, musíme se nemocnému věnovat v bezprostředním kontaktu, musíme s ním cíleně a smysluplně pracovat.

Cíle komplexní léčby můžeme schématicky shrnout do tří bodů. Cílem je v ideálním případě zlepšení stavu pacienta, za druhé udržení dosavadního stavu nemocného, a za třetí je úspěchem i zhoršování stavu s menší progresí, než jaký je očekávaný předpoklad.

Vysvětlíme si jednotlivé body. Zlepšení stavu nemocného je úspěch, o kterém nikdo nepochybuje. Udržení dosavadních schopností je pozitivní výsledek, což je také bez diskuze. Nesmíme ale zapomínat, že i zhoršení stavu v míře, která je nižší, než je předpokládána, je úspěchem. Na tento fakt bychom neměli zapomínat, abychom se nedostali do stavu terapeutického nihilismu. Toto je nutné opakovaně připomínat nejen sobě, ale i ostatním lékařům, zvláště pak těm, pro něž není demence hlavní náplní jejich odbornosti. Stejně tak je správné, aby takto k problému přistupovali příbuzní nemocného. Zpomalení zhoršování stavu nemocného

ho je úspěchem obdobným, jaký vidíme ve většině dalších interních (tedy nechirurgických) lékařských oborů. V této souvislosti je správné definovat si termín „zhoršení nižší, než je předpokládáno.“ Průběh demence jako každého jiného onemocnění vykazuje samozřejmě individuální variabilitu. Z placebem kontrolovaných studií však vyplývá, že v průměru dochází u neléčeného nemocného k úbytku v MMSE (mini mental state examination) za jeden rok o dva, nejčastěji tři a více bodů. Jinými slovy, pokud zbrzdíme progresi onemocnění na úroveň poklesu dva a méně bodů, jsme rovněž v naší práci úspěšní.

V léčbě jakékoliv demence včetně Alzheimerovy nemoci platí: včasnější zahájení léčby má větší úspěch, než když začneme s léčbou v pokročilých stavech. Proto jsou inhibitory cholinesteráz indikovány především u lehkých a středních forem demence. Klinické zkušenosti i některé kontrolované studie ukazují, že i jejich podávání v pokročilých stadiích má svůj význam. Nemůžeme sice počítat s tím, že by se nemocný dostal na stejnou úroveň jako ten, u něhož byla léčba zahájena včas. Na druhé straně i v těžkých stavech může dojít k částečnému zlepšení některých chorobných symptomů, nebo alespoň zpomalení progresu. To může v praxi znamenat například zlepšení spolupráce s nemocným nebo usnadnění ošetrovatelské péče u demenčního pacienta.

Při léčbě inhibitory cholinesteráz stejně jako při jakékoliv jiné léčbě nesmíme zapomínat na individuální reaktivitu nemocného. Pochopitelně jsou nemocní, kteří i přes adekvátní léčbu progredují velmi rychle, nebo kteří léčbu nesnášejí. To by nás však nemělo naplňovat pocitem zbytečnosti. Dnes již mnohaleté praktické zkušenosti s inhibitory cholinesteráz ale i kontrolované klinické studie jasně prokazují jejich smysl i přes zcela pochopitelné dílčí neú-

spěchy. Individuální variabilita může být dána vlastní formou nemoci, diagnostickými nepřesnostmi, abnormalitami v metabolismu acetylcholinu i jiných mediátorů, přídatnými chorobami tělesnými i duševními, výraznými morfoloickými změnami CNS.

V současnosti nejúspěšnějším způsobem léčby Alzheimerovy demence je ovlivnění acetylcholinergního systému. To je teoreticky možné pěti způsoby, a sice:

1. podáním inhibitorů cholinesteráz
2. podáním prekurzorů acetylcholinu
3. podáním agonistů nikotinových a muskarinových receptorů
4. ovlivněním acetylcholinergního systému cestou jiných mediátorů
5. některými dalšími cestami.

Z uvedených možností pouze aplikace inhibitorů cholinesteráz je jediným způsobem, který se dnes úspěšně uplatňuje v léčbě. Inhibitory cholinesteráz jsou proto také hlavním a nejdůležitějším představitelem skupiny léků určených k terapii kognitivních funkcí – kognitiv. Podle FDA (21) jsou inhibitory cholinesteráz jedinými léky schválenými pro léčbu Alzheimerovy nemoci.

Cílem tohoto sdělení není hovořit o terapeutických výsledcích při léčbě inhibitory cholinesteráz, které jsou nepochybné, ale budeme se věnovat některým možným úskalím. Zmíníme se o vedlejších účincích a o možných farmakokinetických a farmakodynamických interakcích.

Možné vedlejší účinky při léčbě inhibitory cholinesteráz

Léčba demence má ve své podstatě dvě fáze – titrační (akutní) a dlouhodobou (terapeutickou) (6, 18). Dělení na uvedené dvě fáze má své opodstatnění (tabulka 1). Obě fáze se liší výskytem a charakterem vedlejších účinků, čímž dochází k rozlišení IChE z hlediska snášenlivosti i bezpečnosti.

Tabulka 1. Dvě fáze léčby Alzheimerovy demence a jejich cíl

1. titrační/akutní – dosažení terapeutické a dobře tolerované dávky
2. dlouhodobá/terapeutická – dosažení terapeutické dávky je podávána dlouhodobě

Tabulka 2. Nežádoucí a vedlejší účinky v jednotlivých fázích léčby

1. titrační fáze („class-effects“) • totožná pro celou skupinu inhibitorů cholinesteráz • CNS cholinergní aktivita: area postrema hypotalamu
2. dlouhodobá fáze („non-class related“) • rozlišuje jednotlivé inhibitory cholinesteráz • CNS cholinergní aktivita • periferní cholinergní aktivita

Tabulka 3. Důvody pro rizika interakcí v gerontologii

86 % populace má nejméně dvě existující nemoci 73 % populace užívá nejméně jednu další medikaci k základní	
nejčastější nemoci	nejčastější medikace
35 % muskuloskeletární	35 % gastrointestinální
35 % kardiovaskulární	35 % kardiovaskulární
20 % gastrointestinální	30 % neurologické a psychiatrické
20 % neurologické a psychiatrické	

Titrační fáze léčby

Cílem této fáze je dosažení předpokládané základní terapeutické dávky, ve druhé je tato dávka podávána dlouhodobě, případně je dále upravována. Základní titrační interval při podávání IChE je čtyři týdny. Titrace je nezbytná u rivastigminu a galantaminu, a to zejména pro snížení výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků (11, 14, 17, 20). Při zvýšení úvodní dávky po čtyřech týdnech je jejich výskyt minimalizován v porovnání s časnějším navýšením, zároveň je již dosaženo základní předpokládané terapeutické dávky léku. U donepezilu není titrace nezbytná, avšak při zvýšení dávky na dvojnásobek po čtyřech týdnech léčby je dosaženo podstatně nižší hladiny vedlejších příznaků než při okamžitém podání maxima (2, 18).

Akutní nežádoucí a vedlejší účinky, pokud se vyskytnou, jsou totožné pro celou skupinu IChE, jsou proto nazývány „class-effects“ (3, 12, 18). Jsou způsobeny zvýšenou centrální cholinergní aktivitou v area postrema hypotalamu (tabulka 2). Jednoznačně dominujícími nežádoucími účinky této fáze jsou gastrointestinální (6, 10, 18). Výskyt nežádoucích účinků v akutní fázi léčby lze snížit jednak pozvolným zvyšováním (titrací) dávky, dále je jejich výskyt ovlivněn některými dalšími faktory. Ke snížení vede například podání s jídlem nebo krátce po jídle, rovněž nemocní mužského pohlaví a nemocní s vyšší hmotností mají menší výskyt akutních nežádoucích účinků. Závažnější stádia nemoci (tedy předpokládaná vyšší míra cholinergního postižení) bývají rovněž zatížena nižší mírou vedlejších příznaků. Naopak k jejich zvýšení dochází při zanedbání titrace, podávání nalačno, u žen, v lehčích stádiích nemoci a také u vaskulárních demencí, rizikem je rovněž současné podávání léků blokujících jaterní metabolismus IChE (1, 6, 18).

Dlouhodobá fáze léčby

Nežádoucí a vedlejší účinky v dlouhodobé fázi jsou odlišné pro jednotlivé IChE (tzv. „non-class related“, tabulka 2). Odlišení je způsobeno tím, že se na jejich výskytu uplatňuje kromě centrální i periferní cholinergní aktivita, dále má významný vliv blokáda jednotlivých izoform cholinesteráz, především G1, G2 a G4 (6, 8, 9, 11). Tyto izoformy se liší chemickou stavbou a topografickým rozmištěním v CNS i na periférii. Z hlediska dnešních poznatků je z terapeutického hlediska nejdůležitější blokáda izoformy G1. Ta se nachází preferenčně v kortexu, hypokampu a amygdale, tedy v těch oblastech CNS, které jsou pro rozvoj AD nejdůležitější (6). Masivní blokáda je terapeuticky žádoucí, má ale za následek vyšší četnost gastrointestinálních nežádoucích účinků v akutní fázi léčby, zejména při rychlém zvyšování dávky. Méně specifický terapeutický efekt má blokáda G4 izoformy. Ta se díky vyššímu zastoupení v medula oblongata, mozkovém kmeni a nucleus caudatus uplatňuje rovněž v ovlivnění spánku, na vzniku možných kardiovaskulárních nežádoucích účinků případně extrapyramidových efektů. G2 forma je lokalizována převážně periferně. Vliv na kognitivní funkce je relativně malý, negativně se může uplatnit v rozvoji nežádoucích musku-

lárních účinků. Význam a topografické vlastnosti izomerů G1, G2 a G4 předkládá graf 1 (6, 7).

Možné farmakokinetické a farmakodynamické problémy při léčbě inhibitory cholinesteráz

Při léčbě AD pracujeme se specifickou populací. Jde o nemocné vyššího věku, kteří jsou kromě demence ve většině případů postiženi ještě dalšími často chronickými nemocemi, a to zvláště tělesnými. To s sebou nese možnost odlišné reaktivity toho kterého tělesného orgánu na standardně podaný lék. Druhým rizikem jsou lékové interakce, neboť tyto nemocní zpravidla užívají řadu nezbytných léků rozdílných farmakologických vlastností pro svá jiná onemocnění. Četnost předpokládaného výskytu dalších nemocí a komedikací podle Grossberga (5) uvádí tabulka 3.

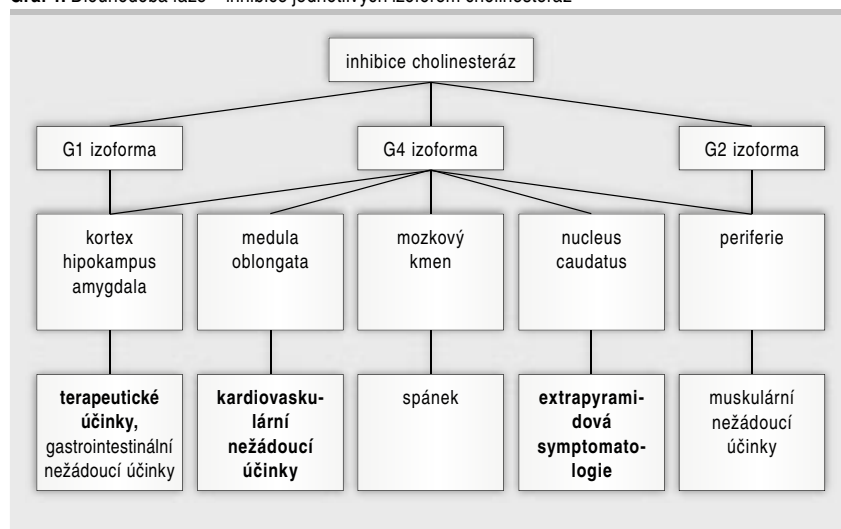
Farmakokinetická rizika

Budeme-li hovořit o možných interakcích na úrovni farmakokinetické, je třeba zopakovat základní vlastnosti IChE (2, 6, 18) (tabulka 4). Pro praxi není možné zabývat se všemi případnými interakcemi. Tabulka 5 předkládá přehled nejčastěji používaných léků v gerontologii, které mohou způsobovat farmakokinetické interakce v daných kombinacích. Uvádí nejčastěji užívané inhibitory CYP 450, zároveň také podává přehled často podávaných induktorů tohoto enzymu. Induktory jsou

Tabulka 4. Stručný přehled některých vlastností inhibitorů cholinesteráz

	takrin	donepezil	rivastigmin	galantamin
dostupnost	1993	1997	1998	2000
selektivita v CNS	ne	ano	ano (regionálně selektivní)	ano
chemická struktura	akridin	piperidin	karbamát	alkaloid fenantrenu
receptorová modulace	?	?	?	ano
inhibice AChE	ano	ano	ano	ano
inhibice butyrylcholinesterázy (BuChE)	ano	ne	ano	ne
poločas (hod.)	2–4	70	1,5	6
T max. (hod.)	0,5–3,0	3–4	0,8–1,2	1–2
počet denních dávek	4	1	2	2
potřeba titrace	ano	vhodná	ano	ano
metabolismus cestou CYP 450	ano, masivní	ano	ne	ano
lékové interakce	ano	teoreticky možné	ne	možné

Graf 1. Dlouhodobá fáze – inhibice jednotlivých izoform cholinesteráz



často přehlíženou veličinou, která však může významně ovlivnit léčbu. Induktory mohou vést ke snížení účinku léku, který je podáván zároveň s ním. Význam induktorů nelze však hodnotit pouze z tohoto hlediska, ale může narůst v okamžiku vysazení. Při vysazení může totiž dojít k náhlému zvýšení hladin zbylého léku, který byl dosud díky induktoru metabolizován rychleji, což může vést k náhlému výskytu nežádoucích účinků nebo nárůstu toxicity.

Když porovnáme jednotlivé IChE navzájem, pak z farmakokinetického hlediska můžeme dojít ke stručným komplexním závěrům (2, 6, 18). Pokud jde o donepezil, zde hrozí větší riziko interakcí na metabolické úrovni, na druhé straně má vhodně dlouhý poločas (dávkování jednou denně, což zlepšuje compliance) a tím poskytuje i dobrou stabilitu hladin.

Galantamin vykazuje rovněž větší riziko interakcí na metabolické úrovni a vzhledem ke kratšímu poločas je možné větší kolísání hladin.

Duální inhibitor rivastigmin, na rozdíl od obou výše uvedených, nemá významné riziko metabolických interakcí, možné kolísání hladin plynoucích z krátkého poločasu je korigováno pseudoireverzibilní inhibicí, která trvá 10 až 12 hodin.

Farmakodynamická rizika

Při léčbě IChE dochází k posílení cholinergního přenosu nejen v klinicky žádoucích, ale i v dalších oblastech CNS a periferních orgánech, což přináší potenciální rizika (2, 6, 7, 18, 19). V praxi to jsou zvláště tři velké skupiny. Kardiovaskulární ústrojí, kde je možným rizikem především bradyarytmie, dále gastrointestinální trakt s nauzeou, dyspepsií a průjmy. Možné riziko skýtá rovněž respirační systém, kde by mohla nastat závažná bronchokonstrikce, ale ta bude klinicky významná pouze u dispozaných jedinců. Rizika možných farmakodynamických reakcí – topografickou lokalizací účinků cholinesterázových izoform a klinické dopady jednotlivých blokády uvádí graf 1 (6, 7). Z uvedeného vyplývá, že z hlediska dlou-

Tabulka 5. Látky rizikové pro rozvoj farmakokinetických interakcí při léčbě IChE

běžně užívané CYP2D6 inhibitory	
• amitriptylin • fluoxetin • paroxetin • amiodaron • cimetidin • kodein • metoprolol • propafenon	
běžně užívané CYP3A4 inhibitory	
• amitriptylin • fluoxetin • fluvoxamin • paroxetin	• amiodaron • cimetidin • diltiazem • erytromycin • grapefruitová šťáva • chinidin • itakonazol • ketokonazol • klaritromycin • kodein • metoprolol • metronidazol • propafenon • verapamil
běžně užívané induktory CYP	
• barbituráty • dexamethazon • fenytoin • karbamazepin • rifampicin	

Tabulka 6. Potenciální farmakodynamické interakce

léky ovlivňující cholinergní přenos
• atropin • spasmolytika • sukcinylocholinjodid
léky bradykardizující
• digoxin • beta-blokátory • verapamil • diltiazem • amiodaron • propafenon • chinidin
léky akcentující gastrointestinální symptomy
• nesteroidní antiflogistika • digoxin • teofylinové deriváty
léky působící bronchokonstrikci (u disponovaných jedinců)
• neselektivní beta-blokátory

hodobě léčby je nejbezpečnější blokáda G1 (je také nejvíce „kauzální“), nejméně potřebná, a to z terapeutického hlediska i z pohledu bezpečnosti, je blokáda G2 (2, 6, 7, 18). V kontextu konstatovaného je proto třeba si uvědomit afinitu IChE vůči jednotlivým izomerům (6, 13, 15, 16, 20). Rivastigmin vykazuje vysokou selektivitu vůči G1. Donepezil inhibuje částečně G1, více G2 a G4. Galantamin inhibuje G2 a G4.

Praktické potenciální farmakodynamické interakce vyjmenovává tabulka 6. Podáním IChE dochází ke zvýšení

cholinergní nabídky, a to ne vždy v přesně požadované lokalitě mozku či ne vždy žádoucích izoformem. Takto zvýšená nabídka hrozí interakcemi zvláště s léky, které ovlivňují cholinergní přenos. Dále jde o léky bradykardizující, v tomto případě jde nejspíše o hlavní potenciálně letální interakce, které mohou vést k sinoatriálnímu bloku, atrioventrikulárnímu bloku a nakonec až k náhlé smrti. Problémem mohou být i léky akcelerující gastrointestinální symptomy, naopak pravděpodobně pouze u rizikových jedinců musíme být obezřetní při podání léků způsobujících bronchokonstrikci.

Shrnutí

I přes citovaná možná rizika musíme zdůraznit, že IChE jsou léky bezpečné, jejich přínos dalece převyšuje případná rizika. Hladina vedlejších a nežádoucích účinků je dokonce v porovnání s řadou léků používaných v jiných oborech nízká. K jejich zvýraznění může dojít v některých rizikových situacích. Jelikož se IChE svými vlastnostmi do jisté míry liší, zvláště u rizikových skupin nemocných bychom měli správně indikovat ten který IChE a případně monitorovat možná rizika. Opatrnost je na místě u pacientů se sklonem k bradyarytmiím, nemají-li tito nemocní pacemaker. Nejvhodnějším z IChE u této skupiny nemocných je rivastigmin. Zvláště u těchto nemocných, ale obecně i u všech ostatních pacientů v gerontologii, je třeba velké opatrnosti při současném užívání s dalšími bradykardizujícími léky, což mohou být prakticky všechna antiarytmika. Zde je třeba si uvědomit i riziko některých farmakokinetických interakcí u donepezilu a galantaminu. Proto je vhodné pravidelné monitorování EKG, a to s důrazem na sledování bradykardií, prodloužení intervalů PQ a QRS. Hovoříme-li o gastrointestinálních potížích, ty k léčbě zvláště akutní fáze demence IChE patří, lze je zvládnout správným dávkováním. Relativně nejméně rizikový je po této stránce donepezil. S ohledem na gastrointestinální trakt je otázkou užívání nesteroidních antiflogistik. Zvýšení rizika gastroduodenálního vředu při léčbě samotnými IChE není velké, v kombinaci s uvedenými antiflogistiky je však gastroprotektice nezbytná. Zde připadá v úvahu omeprazol. Nevhodná je léčba cimetidinem, který má významné interakce cestou CYP 2D6. Nemocní s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo dekompenzovaným astmatem mají sklon k bronchokonstrikcím, proto je třeba myslet na to, že u nich může být léčba IChE zatížena komplikacemi. Při léčbě donepezilem a galantaminem je třeba mít na paměti možná rizika při současném podávání anti-mykotik (ketokonazol, itakonazol) a makrolidových antibiotik (klaritromycin, erytromycin), kde hrozí farmakokinetické interakce.

Závěr

Je zcela jasné, že inhibitory cholinesteráz jsou toho času největším přínosem v léčbě Alzheimerovy demence. Bezpečnost i snášenlivost tří v současné době užívaných IChE je nesrovnatelná s původním takrinem, který byl především hepatotoxický. Neměli bychom však zapomínat na farmako-

kinetické a farmakodynamické rozdíly mezi IChE. Jejich poznání nám následně pomůže zvolit správnou léčbu a správný postup. Neměli bychom proto zapomínat monitorovat případná rizika, a to v zájmu jak nemocných, tak i nás samých. Komplikace se mohou objevit neočekávaně, a to v důsledku jak odlišných vlastností IChE, tak i následkem far-

makinetických a farmakodynamických interakcí. To platí právě proto, že sama cílová skupina léčby – nemocní vyššího věku – velmi snadno reaguje nestandardně, a to jak díky fyziologickým změnám ve stáří, tak i v důsledku přítomných patologických změn, které provázejí řadu poznatých, ale i skrytých nemocí.

Literatura

1. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Current Medical research and opinion* vol. 18, 2002; 3: 129-138.
2. Bryant J, Clegg A, Nicholson T, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmin and galantamin for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-137.
3. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA-713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
4. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
5. Grossberg GT, Stehelin HB, Messina JC, Anand R, Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 15: 242-247.
6. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *UCP Supplement* June 2002; 12: 45-63.
7. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (10): 719-739.
8. Mesulam MM, Guillozet AL, Shaw P, et al. Preservation of cholinergic systems in AChE knockouts and the role of BChE in acetylcholine hydrolysis. Poster presented at 31 st Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 15 November 2001.
9. Mesulam M, Guillozet AL, Shaw P, et al. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol Dis* 2002; 9: 88-93.
10. Nordberg A, Darreh-Shori T, Svensson A, et al. Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) activities in CSF of mild AD patients following 12 months of rivastigmine treatment. *J Neurol Sci* 2001; 187(Suppl 1): P0144.
11. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with 6-month extension. The galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
12. Rosler 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.
13. Reuben BD, Herr KA, Pacala JT, et al. *Geriatrics at your fingertips*. Blackwell Publishing Inc Malden 2003: 240s.
14. Siek GC, Katz LS, Fishman EB, et al. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer's disease brain. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 573-580.
15. Schaltberg AF, Cole JO, DeBatista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC 2003: 700s.
16. Vellas B, Inglis F, Potkin S, et al. Interim results from an international clinical trial with rivastigmine evaluating a 2-week titration rate in mild to severe Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 140-144.
17. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs* 1999; 12: 307-323.
18. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. BMJ* 2000; 321: 1445-1449.
19. Wilkinson DG, Passmore P, Smith R, et al. Comparison of the tolerability, ease of use and efficacy of donepezil and Exelon in Alzheimer's disease patients: a 12-week multinational study. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Philadelphia, Pennsylvania, 5-12 May 2001.
20. Zurag EG. New treatments of alzheimer's disease: a review. *A Drug Benefit Trends* 2001; 13: 27-40.
21. Unnecessary drugs in the elderly (OBRA). Health Care Consortium, Inc. Lancaster, 1992-2002, 82s.