

*Iwona Kłoszewska*

## **Inhibitory acetylocholinesterazy w leczeniu choroby Alzheimera**

I Klinika Psychiatryczna Katedra Psychiatrii Akademii Medycznej w Łodzi

### **Streszczenie**

Inhibitory cholinesterazy (Iche) to nowa klasa leków stosowanych w leczeniu objawowym choroby Alzheimera (ch.A.). Niedoczynność układu cholinergicznego uważana jest za podłoże upośledzenia funkcji poznawczych występujących w otępieniu. Hamowanie aktywności enzymu rozkładającego acetylocholinę powoduje wzrost aktywności tego układu. Na świecie zarejestrowane są cztery, a w Polsce trzy leki z tej grupy. Praca przedstawia wyniki badań klinicznych tacryny, donepezilu, riwastigminy i galantaminy. Leki te wykazują istotny, choć niewielki pozytywny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych, sprawność wykonywania czynności życia codziennego i zaburzenia zachowania w lekkim i umiarkowanym stadium ch.A.

### **Summary**

Cholinesterase inhibitors are a new class of psychotropic drugs used in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease (AD). Cholinergic deficit is considered to be responsible for the impairment of cognitive functions found in dementia. Inhibition of the acetylcholine inactivating enzyme results in the increased activity of the cholinergic system. There are four drugs registered for the treatment of AD, three of them are available in Poland. The results of clinical studies concerning tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine are presented in this paper. Therapeutic effects of each drug in improving cognitive functions, the level of activities of daily living and behavioural disorders in mild and moderate stages of AD are significant, although modest.

Inhibitory cholinesterazy (Iche) to nowa klasa leków stosowanych w leczeniu objawowym choroby Alzheimera (ch.A.). Ich podstawowym wspólnym mechanizmem działania jest hamowanie aktywności acetylocholinesterazy, enzymu odpowiedzialnego za rozkład acetylocholíny. Niedoczynność układu cholinergicznego uważana jest za podłoże upośledzenia funkcji poznawczych występujących w otępieniu.

Klinicznym przejawem ch. A. jest właśnie otępienie, na które składają się obok zaburzeń funkcji poznawczych objawy psychotyczne i zaburzenia zachowania. Miarą skuteczności leczenia jest wpływ leków na te objawy, a ich nasilenie mierzone jest za pomocą ogólnie uznanych skal klinicznych. Poziom upośledzenia funkcji poznawczych oceniany jest przy użyciu Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog), która składa się z 11 elementów oceniających takie funkcje poznawcze jak pamięć, język, praktyka i orientacja. Wynik 0 punktów uzyskuje osoba, która nie popełniła żadnego błędu, najgłębiej otępieni chorzy mogą uzyskać maksymalnie 70 punktów. Narastanie otępienia w ciągu roku w przebiegu nie leczonej ch.A. mierzone ADAS-Cog różni się w zależności od etapu choroby.

W łagodnych stadiach (<20 punktów) i głębokim otępieniu (>50 punktów) progresja może nie przekraczać 1–2 punktów, podczas gdy w pośrednich stadiach choroby, przy wyjściowo 35–40 punktach, objawy mogą narastać o 6–8 punktów ((Rogers i in., 1998). Miarą skuteczności leku jest różnica pomiędzy wynikami uzyskanymi w tej samej skali u osób leczonych Iche i w grupie otrzymującej placebo, przy porównywalnym wyjściowo stopniu upośledzenia funkcji poznawczych. Należy zwrócić uwagę na fakt, że efekt placebo jest obserwowany w badaniach klinicznych u chorych otępiałych, co powinno skłonić lekarzy do stosowania wszelkich pozafarmakologicznych oddziaływań wobec chorego i jego opiekuna.

Ponadto w badaniach klinicznych skuteczności leków stosowana jest ocena ogólnego wrażenia oparta na spostrzeżeniach klinicznych badacza (Clinician's Interview Based Impression). Jest to prosta, siedmiopunktowa skala, zakładająca, że klinicysta jest w stanie uchwycić zmiany w stanie chorego nie posługując się wynikami badań psychometrycznych. Dodatkowo w ostatnim czasie uznano za celowe włączenie do globalnej oceny efektywności leczenia chorych z ch.A. oceny jakości życia opiekuna i poczucia obciążenia obowiązkami wynikającymi ze sprawowania opieki.

Coraz więcej uwagi poświęca się również wpływowi Iche na poziom funkcjonowania chorego, mierzonych za pomocą odpowiednich skal (Activities of Daily Living), oceniających sprawność w zakresie prostych czynności związanych z toaletą, przyjmowaniem posiłków, ubieraniem się lub tzw. czynności instrumentalnych, bardziej złożonych, takich, jak gotowanie, robienie zakupów i prowadzenie spraw finansowych. Wykazano dodatkowo pozytywny wpływ tej grupy leków na występowanie i nasilenie objawów psychotycznych i zaburzeń zachowania.

### **Tetrahydroaminoakrydyna (takryna)**

Takryna była pierwszym przedstawicielem Iche zarejestrowanym do leczenia ch.A., w USA i Kanadzie w 1993 roku, a w niektórych krajach Europy w 1994 roku. Jest to allosteryczny odwracalny inhibitor acetylocholinesterazy i butyrylocholinesterazy (Freeman i Dawson, 1991). Wykazano, że stosowana w dawkach do 160 mg na dzień poprawia ona funkcje poznawcze u 30% osób z ch.A. poddanych sześciomiesięcznej obserwacji. Opublikowano w sumie 10 badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z placebo, w trzech z nich obserwowano niewielką poprawę. U 1/5 chorych wystąpiły objawy uboczne powodowane obwodowym działaniem cholinergicznym (nudności, wymioty, biegunka), natomiast znacznie poważniejszym problemem okazał się wpływ hepatotoksyczny obserwowany aż u 40% chorych. Wzrost poziomu transaminaz wątrobowych, u 2% badanych nawet dwudziestokrotnie przewyższający górne granice normy, powoduje konieczność cotygodniowych kontroli poziomów tych enzymów przez pierwsze miesiące leczenia.

### **Donepezil**

Oczekiwania wprowadzenia nowego leku o nie mniejszej skuteczności niż takryna i mniejszej toksyczności spełnił donepezil. Jest to odwracalny specyficzny

inhibitor acetylocholinesterazy o mieszanym działaniu niekompetycyjno-kompetycyjnym (Nocchi i in., 1995).

Wykazano skuteczność donepezylu w porównaniu z placebo w czterech opublikowanych ostatnio badaniach, które objęły ponad 1900 chorych. We wszystkich wykazano niewielką, choć istotną, poprawę funkcji poznawczych (Knopman, 2000). Istotne różnice w wynikach ADAS-Cog widoczne były już po 12, 18 i 24 tygodniach leczenia chorych z ch.A., którzy otrzymywali 5 lub 10 mg donepezylu dziennie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo ((Rogers i in., 1998a). W momencie zakończenia badania, po 30 tygodniach leczenia, zanotowano poprawę o – 0,67 punktu (dla 5mg donepezylu) i – 1,06 (dla 10 mg) w stosunku do wartości wyjściowych. W tym samym czasie w grupie otrzymującej placebo wyniki pogorszyły się o 1,82 punktu. Średnia różnica pomiędzy grupami leczonymi a grupą na placebo wyniosła – 2,49 i – 2,88 odpowiednio dla 5 i 10 mg donepezylu. Odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa lub brak zmiany w punktacji ADAS-Cog wynosił dla grupy placebo 57,7%, dla grupy leczonej dawką 5 mg 79,7%, a dla grupy otrzymującej 10 mg donepezylu 81,1%. Poprawę o 4 punkty uzyskało odpowiednio 26,8% chorych z pierwszej grupy, 37,8% z drugiej i 53,5% z trzeciej grupy.

Poziom sprawności wykonywania czynności dnia codziennego badano przy pomocy Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia, składającego się z 33 elementów. Nasilenie niesprawności mierzone jest 7-punktową skalą, a wynik 2 punktów oznacza brak lub niewielkie upośledzenie, 7 punktów skrajną niesprawność ocenianej czynności, wynik całkowity mieści się w granicach 33 do 231 punktów. Grupy chorych leczonych donepezilem lub placebo w chwili rozpoczęcia badania uzyskały stosunkowo niski wynik – 68 punktów – co oznacza, że byli oni dość sprawni w zakresie czynności związanych z samoobsługą i jedynie nieznacznie upośledzeni w zakresie wykonywania czynności bardziej złożonych. Osoby przyjmujące placebo i leczone 5 mg donepezylu pogorszyły się o 3 punkty w czasie 24 tygodni obserwacji, podczas gdy otrzymujące 10 mg donepezylu tylko o 1 punkt (Burns i in., 1999).

Opublikowane zostały już pierwsze wyniki badań klinicznych stosowania donepezylu przez okres dłuższy niż kilka miesięcy. Dwustu osiemdziesięciu sześciu chorych z łagodnym lub umiarkowanie nasilonym otępieniem w ch.A. przyjmowało przez jeden rok donepezyl w dawce do 10 mg dziennie lub placebo. Istotna przewaga donepezylu nad placebo stwierdzona została w 24, 36 i 52 tygodniu obserwacji w zakresie ogólnego narastania objawów otępiennych, w wynikach testu Mini Mental State Examination i w zakresie sprawności wykonywania czynności dnia codziennego (Winblad i in., 2001).

Leczenie donepezilem, podobnie jak w przypadku pozostałych leków tej grupy, nie hamuje rozwoju choroby, ale zwalnia tempo narastania objawów (Doody i in., 2001). Stosowanie donepezylu przez rok zmniejszyło o 38% ryzyko narastania deficytu funkcjonalnego w porównaniu z placebo (Mohs i in., 2001). Działanie spowalniające narastanie otępienia potwierdzono w czasie 254 tygodni stosowania donepezylu (Rogers i in., 2000). Średnia roczna progresja w ADAS-Cog

była wyraźnie niższa od spodziewanej w pierwszym roku leczenia, nieco mniejsza w kolejnych dwóch.

Stwierdzono, że nasilenie zaburzeń zachowania u osób z ch.A. leczonych przez 6 miesięcy donepezilem było istotnie mniejsze niż u chorych nie przyjmujących tego typu leków (Cummings i in., 2000). Obie grupy nie różniły się wiekiem, płcią ani współistniejącymi chorobami somatycznymi. Pacjenci przyjmujący donepezil rzadziej przejawiali zachowania zagrażające otoczeniu, niszczyli przedmioty i mówili podniesionym głosem. Istotnie rzadziej stosowane były u nich leki uspokajające (Cummings i in., 2000). Jedynie przejściową poprawę w zakresie objawów depresji i zaburzeń zachowania zanotowano w czasie 12 miesięcznego otwartego badania oceniającego wpływ donepezilu na tę grupę objawów (Weiner i in., 2000).

Donepezil, podobnie jak takryna, wywołuje działania niepożądane związane z wpływem na obwodowy układ cholinergiczny. Nie stwierdzono natomiast działania hepatotoksycznego w ciągu 192 tygodni leczenia (Rogers i in., 1998). Najczęściej obserwowanymi objawami ubocznymi w 24-tygodniowym badaniu prowadzonym u 316 pacjentów z ch.A. w warunkach podwójnie ślepej próby 10 mg/dz donepezilu *versus* placebo były nudności (u 17% badanych w grupie leczonej donepezilem i u 4% przyjmujących placebo), biegunka (17 v. 7%), zaburzenia gastryczne (10 v. 2%), zawroty głowy (8 v. 4%), skurcze mięśniowe (8 *versus* 1%) (Rogers i in., 1998). Częstość występowania objawów ubocznych była mniejsza przy dawce 5 mg/dz (biegunka 9%, nudności 4%, wymioty 3%, zawroty głowy 10%, skurcze mięśniowe 6%). W otwartym badaniu, w którym donepezil był podawany 133 chorym z łagodną i umiarkowanie nasiloną ch.A. w dawce do 10 mg dziennie przez 192 tygodnie, u 83% leczonych wystąpiły jedynie niewielkie i przejściowe objawy uboczne (Rogers i in., 1998a). Aż 79% tych objawów uznano za związane nie ze stosowanym leczeniem, lecz za wynikające z samego procesu chorobowego.

## Riwastigmina

Riwastigmina jest pseudonieodwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy (Enz i Floersheim, 1996) i butyrylocholinesterazy (Cutler i in., 1998). W trzech badaniach klinicznych porównujących u 2126 chorych skuteczność riwastigminy *versus* placebo wykazano jej przewagę o 1,08 do 3,78 punktów w ADAS-Cog (Corey-Bloom i in., 1998, Spencer i Noble, 1998, Rosler i in., 1999). Pacjenci przyjmujący riwastigminę wykazywali poprawę lub utrzymywali dotychczasowy poziom wyników skal oceniających funkcje poznawcze, ogólnego funkcjonowania i poziomu sprawności czynności dnia codziennego. Różnice w wynikach wszystkich skal w porównaniu z grupą placebo były istotne statystycznie po 26 tygodniach obserwacji. Chorzy, którzy ukończyli badanie w grupie leczonej dawką 6–12 mg dziennie riwastigminy, uzyskali istotną poprawę w zadaniach mierzących sprawność przypominania wyrazów, rozpoznawania wyrazów, orientacji i pamiętania instrukcji do określonego testu. Poprawę uzyskano również w zakresie sprawności wykonywania czynności dnia codziennego (Schneider i in., 1998).

Pozytywny wpływ riwastigminy na występowanie zaburzeń zachowania w ch.A. wykazano analizując podgrupę pacjentów z Niemiec biorących udział w międzynarodowym badaniu klinicznym. Było to 34 chorych, którzy od początku otrzymywali aktywne leczenie i ukończyli otwartą długoterminową fazę terapii riwastigminą (Rosler i in., 1998). Istotne obniżenie nasilenia zaburzeń zachowania obserwowano w 26 tygodniu leczenia riwastigminą (6–12 mg dziennie) w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo. W okresie dwuletniej przedłużonej fazy badania chorzy od początku leczenia riwastigminą wykazywali mniejsze nasilenie zaburzeń zachowania. Stabilizację w zakresie objawów tych obserwowano również u tych chorych, którzy po okresie placebo otrzymali aktywne leczenie. Szczególnie korzystny wpływ wykazano na takie objawy jak agresja, zaburzenia aktywności, omamy i urojenia, ponadto poprawie ulegał nastrój badanych.

Riwastigmina nie jest metabolizowana poprzez układ enzymatyczny CYP i nie stwierdzono by miała ona działanie hepatotoksyczne. W trakcie leczenia maksymalną dawką 12 mg dziennie 235 pacjentów z ch.A. przez 26 tygodni działania niepożądane obserwowano u mniej niż 20% chorych. Były to nudności (20% leczonych), wymioty (16%), zawroty głowy (14%), dyspepsja (5%) (Corey-Bloom i in., 1998). Porównanie danych uzyskanych podczas leczenia 3006 chorych leczonych riwastigminą i 985 osób, które przyjmowały placebo wykazało, że nudności występowały u 40% chorych z pierwszej grupy i u 10% z drugiej, odpowiednio wymioty u 24 i 7%, zawroty głowy u 20 i 10% (Spencer i Noble, 1998).

Zdecydowana większość chorych z ch.A. cierpi na współistniejące schorzenia somatyczne, musi więc przyjmować jednocześnie liczne leki z różnych grup. Wśród 2459 chorych (16696 otrzymywało riwastigminę, 763 placebo), którzy uczestniczyli w czterech randomizowanych badaniach klinicznych 86% cierpiało na co najmniej jedno współwystępujące schorzenie, a 73% przyjmowało co najmniej jeden lek w chwili włączania do badania (Grossberg i in., 2000). Nie stwierdzono by w grupie leczonej aktywnie działania niepożądane związane z interakcją pomiędzy lekami zdarzyły się częściej niż w grupie otrzymującej placebo.

## Galantamina

Galantamina jest odwracalnym kompetycyjnym inhibitorem acetylocholinesterazy. Jej działanie stymulujące przekąźnictwo w układzie cholinergicznym związane jest jednak przede wszystkim z bezpośrednim wpływem na receptor nikotynowy. Galantamina jest allosterycznym modulatorem receptora nikotynowego, co oznacza, że wiąże się z receptorem w innym miejscu niż acetylocholina. Nie dochodzi więc do rozwoju procesów kompensacyjnych (np. desensytyzacja receptora, „down regulacja” jego ekspresji), a skuteczność leku nie ulega wyczerpaniu (Maelicke i Albuquerque, 2000).

Skuteczność galantaminy w ch.A. wykazano w szeregu międzynarodowych badań klinicznych prowadzonych w warunkach podwójnie ślepej próby. Różnica w skali ADAS-Cog pomiędzy grupą chorych przyjmujących placebo i grupą

leczoną lekiem w dawce 24 mg dziennie po 3 miesiącach obserwacji wyniosła 3 punkty. Podobnie istotną różnicę uzyskano w skalach całościowej oceny klinicznej i testach oceniających sprawność funkcjonowania chorych. (Wilkinson i Murray, 2001).

Analiza siedmiu badań klinicznych galantaminy, w tym sześciu badań drugiej i trzeciej fazy, przeprowadzonych przez producenta leku, potwierdziła, że galantamina w dawce 16–24 mg na dobę stosowana w okresach od 12 tygodni do 6 miesięcy wykazuje w porównaniu z placebo pozytywny wpływ na przebieg ch.A. (Olin i Schneider, 2001). Opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego z placebo, które trwało 6 miesięcy i zostało przedłużone o kolejnych 6 miesięcy. W fazie przedłużonej obserwacji wszyscy chorzy otrzymywali galantaminę (Raskind i in., 2000). Podobnie jak w przypadku dwóch poprzednio omawianych Iche, różnice w skali ADAS-Cog po 6 miesiącach obserwacji były istotnie korzystniejsze w grupie otrzymującej aktywne leczenie w porównaniu z grupą, w której podawano placebo. Wynosiła ona 3,9 punktów dla dawki 24 mg/dz. i 3,8 punktów dla dawki 32 mg/dz. Poprawę funkcji poznawczych obserwowano po tygodniu od chwili uzyskania dawki 24 mg/dz. Po 12 miesiącach terapii średnie wyniki ADAS-Cog były porównywalne z wynikami wyjściowymi. Chorzy, którzy przez 6 miesięcy otrzymywali placebo nie osiągnęli takich wyników po kolejnym okresie półrocznego stosowania galantaminy. W grupie otrzymującej galantaminę przez 12 miesięcy poziom sprawności wykonywania podstawowych i złożonych czynności nie uległ obniżeniu.

Zaburzenia zachowania w grupie leczonej przez 5 miesięcy 16 lub 24 mg/dz galantaminy nie nasilały się, podczas gdy u chorych przyjmujących placebo lub 8 mg galantaminy dziennie objawy te narastały (Tariot i in., 2000). Można przypuszczać, że stosowanie Iche opóźnia pojawianie się objawów psychiatrycznych i zaburzeń zachowania w ch.A.

Najczęściej występującym objawem niepożądanym w przebiegu leczenia galantaminą były nudności. Obserwowano je u 37,3% chorych leczonych 24 mg/dz., u 43,6% przy dawce 32 mg/dz., a w grupie placebo u 13,1%. Kolejnymi co do częstości były wymioty (odpowiednio 20,8%, 25,6% i 7,5%), zawroty głowy (13,7%, 18,5%, 11,3%) oraz biegunka, utrata łaknienia, utrata wagi, bóle brzucha i drżenie (Raskind i in., 2000). Powolne zwiększanie dawek zmniejsza częstość i nasilenie objawów niepożądanych.

Ch.A. nadal jest chorobą nieuleczalną. Jej przewlekły charakter i długotrwały przebieg, stopniowo narastające uzależnienie od opiekuna powoduje, że możliwość ustabilizowania procesu chorobowego w stosunkowo umiarkowanym zaawansowanym stadium na kilka, kilkanaście miesięcy jest istotne dla chorego i jego rodziny. Udowodniono, że Iche wykazują takie działanie. Ich efekt poprawiający poziom funkcji poznawczych utrzymuje się przez około 6 miesięcy, a po roku chorzy znajdują się w stanie podobnym jak w chwili zastosowania leczenia.

Zalecając lek z tej grupy należy wyraźnie poinformować chorego i jego rodzinę o realnych efektach, które można uzyskać dzięki leczeniu. Pozwoli to uniknąć

rozczarowań i pretensji do lekarza o stwarzanie nieuzasadnionej nadziei wyleczenia choroby.

Wysoki koszt leczenia Iche skłania do zadania pytania czy nie przewyższa on umiarkowanych korzyści terapeutycznych. Badania wykazały, że stosowanie donepezylu (Ikeda i in., 2002, Small i in., 1998, Stewart i in., 1998), riwastigminy (Fenn i Gray, 1999) i galantaminy (Getsios i in., 2001) w lekko i umiarkowanie nasilonej ch.A. jest ekonomicznie uzasadnione. W grupie leczonych donepezylem po 6 miesiącach 5% chorych znalazło się w domu opieki, podczas gdy w grupie chorych nie otrzymujących tego leku do instytucji opiekuńczej trafiło 10% (Small i in., 1998). Powoduje to istotne obniżenie kosztów leczenia

Wskazaniem do podania Iche jest ch.A. o lekkim i umiarkowanym zaawansowaniu objawów. Brak skuteczności jednego z leków tej grupy lub zła jego tolerancja nie oznacza, że również pozostałe będą nieskuteczne lub źle tolerowane. Zasady zmiany jednego leku na drugi opracowane zostaną po zakończeniu toczących się już badań klinicznych (Rasmusen i in., 2001). Dotychczasowe doświadczenie kliniczne sugeruje, że należy zachować przerwę pomiędzy odstawieniem jednego leku, a podaniem drugiego, przy czym czas ten nie powinien być zbyt długi, aby nie nastąpiła nieodwracalna progresja zaburzeń funkcji poznawczych.

Dotychczas nie istnieją jakiegokolwiek podstawy by stwierdzić przewagę skuteczności jednego z preparatów Iche nad pozostałymi. Porównanie skuteczności działania na podstawie różnych prac jest niemożliwe, gdyż badania dotyczą populacji chorych, wyjściowo różniących się poziomem sprawności funkcji poznawczych. W grupach kontrolnych przyjmujących placebo pochodzących z różnych badań obserwowano różne tempo progresji otępienia.

Ostatnio pojawiają się coraz liczniejsze doniesienia o stosowaniu Iche w otępieniach o innej etiologii, zaburzeniach psychotycznych, chorobie afektywnej dwubiegunowej, zespole nadpobudliwości i innych zaburzeniach psychicznych. Mają one wciąż charakter kazuistyczny lub eksperymentu terapeutycznego. Inną postacią otępienia, w której skuteczność Iche została udowodniona, jest otępienie z ciałami Lewy'ego (McKeith i in., 2000, Grace i in., 2001, Shea i in., 1998). Według niektórych badaczy wyniki leczenia są nawet bardziej korzystne niż w ch.A. Natomiast nieuzasadnione jest stosowanie Iche w otępieniach czołowo-skroniowych, w których aktywność przekąźnictwa cholinergicznego nie jest zaburzona.

## Piśmiennictwo

1. Burns A., Rossor M., Hecker J., Gauthier S., Petit H., Moller H.J., Rogers S.I., Friedhoff L.T. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999, 10, 237–244.
2. Corey-Bloom J., Anand R., Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998, 1, 55–65.
3. Cummings J.L., Donohue J.A., Brooks R. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry* 2000, 8, 134–140.

4. Cutler N.R., Polinsky R.J., Sramek J.S., Enz A., Jhee S.S., Mancione L., Hourani J., Zalnouni P. Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1998, 97, 244–250.
5. Doody R.S., Dunn J.K., Clark C.M., Farlow M., Foster N.L., Liao T., Gonzales N., Lai E., Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001, 12, 295–300.
6. Enz A., Floersheim P. Cholinesterase inhibitors: an overview of their mechanisms of action. W: Becker R., Giacobini E. *Alzheimer disease: from molecular biology to therapy*. Boston, Birkhauser 1996, 211–215.
7. Fenn P., Gray A. Estimating long term cost savings from treatment of Alzheimer's disease. A modeling approach. *Pharmacoeconomics* 1999, 16, 165–174.
8. Freeman S.E., Dawson R.M. Tacrine: a pharmacological review. *Prog Neurobiol* 1991, 36, 257–277.
9. Getsios D., Caro J.J., Caro G., Ishak K., Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology* 2001, 57, 972–978.
10. Grace J., Daniel S., Stevens T., Shankar K.K., Walker Z., Byrne E.J., Butler S., Wilkinson D., Woolford J., Waite J., McKeith I.G. Long-term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001, 13, 199–205.
11. Grossberg G.T., Stahelin H.B., Messina J.C., Anand R., Veach J. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, 15, 242–247.
12. Ikeda S., Yamada Y., Ikegami N. Economic evaluation of donepezil treatment for Alzheimer's disease in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, 13, 33–39.
13. Knopman D.S. Management of cognition and function: new results from the clinical trials programme of Aricept. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000, 3, 13–20.
14. Maelicke A., Albuquerque E.X. Allosteric modulation of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2000, 393, 165–170.
15. McKeith I., Del Ser T., Spano P., Emre M., Wesnes K., Anand R., Cicin-Sain A., Ferrara R., Spiegel R.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, 356, 2031–2036.
16. Mohs R.C., Doody R.S., Morris J.C., Ieni J.R., Rogers S.L., Perdomo C.A., Pratt R.D. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, 57, 481–488.
17. Nocchi S., Asakawa N., Saro T. Kinetic study on the inhibition of acetylcholinesterase by 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl] methylpiperidine hydrochloride (E2020). *Biol Pharm Bull* 1995, 18, 1145–1147.
18. Olin J., Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 4, CD001747.
19. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Yuan W. and the Galantamine Study Group. Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000, 54, 2261–2268.
20. Rasmusen L., Yan B., Robillard A., Dunbar F. Effects of washout and dose-escalation periods on the efficacy, safety, tolerability of galantamine in patients previously treated with donepezil: ongoing clinical trials. *Clin Therapeutics* 2001, 23, suppl A, A25–A29.
21. Rogers S.L., Doody R.S., Pratt R.D., Ieni J.R. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multi-centre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 195–203.
22. Rogers S.L., Farlow M.R., Doody R.S., Mohs R.C., Friedhoff L.T. and the Donepezil Study Group. 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1998, 50, 136–145.
23. Rogers S.L., Friedhoff L.T. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropharmacol* 1998a, 8, 67–75.



24. Rosler M., Anand R., Cicin-Sain A., Gauthier S., Agid Y., Dal-Bianco B., Stahentt B., Hartman R., Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999, 633–638.
25. Rosler M., Retz W., Retz-Junginger P., Dennler H.J. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Beh Neurol* 1998, 11, 211–216.
26. Shea C., MacKnight C., Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998, 10, 2299–238.
27. Schneider L.S., Anand R., Farlow M.R. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998, Suppl 1, S26–S34.
28. Spencer C.S., Noble S. Rivastigmine: review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998, 13, 391–411.
29. Small G.W., Donohue J.A., Brooks R.L. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Therapeutics* 1998, 20, 838–850.
30. Stewart A., Phillips R., Dempsey G.: Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998, 13, 445–53.
31. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C., Kershaw P., Lilienfeld S., Ding C. and the Galantamine Study Group. A 5 month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine. *Neurology* 2000, 54, 2269–2276.
32. Weiner M.F., Martin-Cook K., Foster B.M., Saine K., Fontaine C.S., Svetlik R.N. Effects of donepezil on Emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2000, 61, 487–492.
33. Wilkinson D., Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001, 16, 852–857.
34. Winblad B. Engedal K., Soininen H., Verhey F., Waldemar G., Wimo A., Wetterholm A.L., Zhang R., Haglund A., Subbiah P. A 1-year, randomised, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, 57, 489–495.