

SOUČASNÉ TRENDY V BIOLOGICKÉ TERAPII ALZHEIMEROVY CHOROBY

MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Dosud neznáme komplexní etiologii Alzheimerovy choroby, proto nejsme schopni léčit tuto závažnou demenci kauzálně. Využívají se postupy, které ovlivňují známé patogenetické řetězce. Léčba založená na důkazech je pouze léčba inhibitory acetylcholinesteráz a memantinem. Jsou popsány i některé další postupy, jejichž efekt již není tak jednoznačně prokázán jako u výše uvedených přístupů.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, inhibitory acetylcholinesteráz, kognitivní funkce, memantin, nervové růstové faktory, nootropní farmaka, scavengery volných kyslíkových radikálů.

Klíčové slova MeSH: Alzheimerova choroba – terapie; demencia; inhibitory cholinesteráz; poruchy kognitivní; memantín; faktory rastové nervové; látky nootropné; zachtávače volných radikálů.

CURRENT TRENDS IN THE BIOLOGICAL TREATMENT OF ALZHEIMER DISEASE

We do not know complex etiology of Alzheimer disease so far. That is why we are not able to treat such a severe dementia causally. Procedures that affect known pathogenetic chains are used. Evidence based management is only a treatment with acetylcholinesterase inhibitors and memantine. Some other procedures are reported, but their effect is not positively confirmed as with procedures mentioned above.

Key words: Alzheimer disease, dementia, acetylcholinesterase inhibitors, cognitive function, memantine, nerve growth factors, nootropics, free oxygen radicals scavengers.

Key words MeSH: Alzheimer disease – therapy; dementia; cholinesterase inhibitors; cognition disorders; memantine; nerve growth factors; nootropic agents; free radical scavengers.

Psychiatr. prax, 2006; 1: 8–10

Úvod

Alzheimerova choroba je nejčastější příčina demence vůbec. Náleží mezi několik nejzávažnějších a také nejnákladnějších chorob. Závažnost spočívá v četnosti, míře postižení kvality života nemocných i v tom, že Alzheimerova choroba představuje jednu z nejčastějších primárních příčin smrti. Etiologie Alzheimerovy choroby ještě není plně objasněna, proto ve farmakoterapii vycházíme ze známých etiologických řetězců.

Nejrozšířenějším typem biologické terapie Alzheimerových demencí je farmakoterapie, zaměřená především na ovlivnění poznávacích a výkonných funkcí.

V současné době jsou založeny na důkazech 2 farmakoterapeutické postupy:

- užití inhibitorů acetylcholinesteráz
- užití parciálních nekompetitivních inhibitorů NMDA receptorů excitačních aminokyselin (memantín).

Užití inhibitorů mozkových cholinesteráz je nejužívanější postup v terapii Alzheimerovy choroby, především lehkých až středních forem. Tyto látky náležejí do skupiny kognitiv, tedy farmak ovlivňujících příznivě centrální acetylcholinergní transmissi.

Centrální acetylcholinergní systém je významný pro mechanismy kognitivních funkcí. Při jeho farmakogenní blokádě, např. užitím skopolaminu, dochází k tomu, že osoby nejsou schopny vstřípit nové paměťové obsahy, ale dříve vstřípené paměťové obsahy zůstávají neporušené. Blokádou centrálního acetylcholinergního systému také může vyvolat deliria. Předpokládá se, že

acetylcholinergní neurony tvoří substrát pro reverberační okruhy, které zprostředkují krátkodobou paměť a paměťovou konsolidaci. Acetylcholinergní neurony vycházejí z nucleus Basalis Meynerti a projikují difúzně do kortexu. Významná projekce je do oblastí zanořené temporální šedi – do entorhinální kůry a hipokampu. Další část acetylcholinergních neuronů tvoří tzv. asociativní vlákna, spojující jednotlivé oblasti kortexu navzájem. Významné zastoupení acetylcholinergních vláken je také v oblasti bazálních ganglií a septa.

U Alzheimerovy choroby je porušena především presynaptická část acetylcholinergního neuronu. Je snížena aktivita enzymu cholinacetyltransferázy (CAT), syntetizujícího acetylcholinu z cholinu a z acetyl-koenzymu A. Acetyl-koenzym A je vytvářen v Krebsově cyklu a kromě tvorby acetylcholinu tvoří substrát pro tvorbu adenosintrifosfátu (ATP), hlavního přenašeče energie. Cholin není syntetizován v mozku a velmi obtížně přechází hematoencefalickou bariérou. K tvorbě acetylcholinu je získáván především z látek, které jej obsahují, jako je fosfatidilcholin. Je pak do neuronů přenášen mechanismem, který se nazývá vysokoafinitní cholinový uptake; tento mechanismus je Na⁺ dependentní. Pre- i postsynaptické muskarinové i nikotinové acetylcholinergní receptory zůstávají relativně dobře zachovány. Po uvolnění z vazby na receptory je acetylcholin odbouráván enzymy acetylcholinesterázami a u Alzheimerovy choroby i butyrylcholinesterázami. Odbourán je na kyselinu octovou a cholin, který se opět mechanismem vysokoafinitního uptake dostává do presynaptického oddílu neuronu.

U Alzheimerovy choroby je sníženo uvolnění acetylcholinu z presynaptických zakončení. Toto uvolnění je facilitováno stimulací nikotinových presynaptických receptorů.

Acetylcholinesterázy mají několik různých forem. V mozku zdravého člověka převládá tetramerní forma G4 a pouze minoritní je monomerní forma G1. U Alzheimerovy choroby roste výrazně podíl formy G1 a klesá podíl G4. Navíc u Alzheimerovy choroby se uplatňuje další enzym, který je za normálních podmínek naprosto minoritní – butyrylcholinesteráza. Ta je novotvořena aktivovanými gliovými elementy v oblasti Alzheimerových plaků a podílí se na odbourávání acetylcholinu. Dochází k situaci, kdy klesá počet molekul acetylcholinesterázy a stoupá počet molekul butyrylcholinesterázy.

Inhibitory cholinesteráz zablokují nadměrné odbourávání acetylcholinu, udržují déle molekuly acetylcholinu ve stavu, kdy jsou schopné navázat se na své pre- i postsynaptické receptory. Některé z těchto inhibitorů inhibují prakticky pouze acetylcholinesterázy, jiné odbourávají významně kromě acetylcholinesteráz také butyrylcholinesterázu. Od centrálních inhibitorů cholinesteráz je očekáváno především to, že budou dobře procházet hematoencefalickou bariérou, že budou specificky inhibovat mozkové, nikoli periferní formy acetylcholinesteráz, a že budou dobře tolerovány.

Existují 3 formy inhibice acetylcholinesteráz: reverzibilní, ireverzibilní a pseudoireverzibilní. Reverzibilní inhibice spočívá v tom, že farmakon nebo jeho aktivní metabolity po dobu své přítomnosti v plazmě a v likvoru

zablokují molekuly cholinesteráz, které se pak restaurují, když jsou farmakon a jeho aktivní metabolity odbourány v játrech. Při ireverzibilní inhibici dojde k vytvoření komplexu inhibitor – cholinesteráza a tento komplex je nevratný a je pak eliminován. Při pseudoireverzibilní inhibici dojde v molekule cholinesterázy ke kompetitivnímu vytěsnění acetylcholinu inhibitorem, který je pak sám odbouráván cholinesterázami. Jeho působení je pak delší, než je přítomnost farmaka či jeho aktivního metabolitu v likvoru a plazmě.

Inhibitory acetylcholinesteráz představují chemicky nejednotnou skupinu, jednotlivé preparáty se také liší v typu inhibice a v tom, zda podstatně odbourávají či neodbourávají molekuly butyrylcholinesterázy.

V naší republice jsou používány 3 inhibitory acetylcholinesteráz: rivastigmin, donepezil a galantamin.

Rivastigmin (Exelon), karbamátový derivát, působí pseudoireverzibilní inhibici cholinesteráz a kromě mozkových acetylcholinesteráz účinně inhibuje i butyrylcholinesterázy. Navíc zvyšuje i obsah cholinacetyltransferázy, enzymu syntetizujícího v cholinergních neuronech acetylcholin. Je vysoce specifický vůči monomerní formě acetylcholinesteráz G, a allostericky moduluje nikotinové receptory. Jeho klinická účinnost byla prokázána řadou kontrolovaných studií i klinickou praxí, a to jak u Alzheimerovy choroby, tak u demencí s Lewyho tělísky i u vaskulárních demencí. Dávkování se musí titrovat – začíná se dávkou 2×1,5 mg 4 týdny, další 4 týdny 2×3,0 mg, následující 4 týdny 2×4,5 mg a nakonec se dosahuje konečné dávky 2×6,0 mg.

Donepezil (Aricept) náleží mezi piperidinové deriváty, které působí reverzibilní inhibici acetylcholinesteráz. Je značně specifický pro inhibici acetylcholinesteráz, butyrylcholinesterázy inhibuje naprosto nevýznamně. Dávkuje se první měsíc 1×5 mg denně, při dobré toleranci od druhého měsíce 1×10 mg denně. Je odbouráván v játrech prostřednictvím enzymatického systému P450, přesto však má málo lékových interakcí, není hepatotoxický, je obecně dobře tolerován. Kontrolované klinické studie prokázaly účinnost u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, demencí s Lewyho tělísky, u vaskulárních demencí a jedna studie prokázala i efekt trvající déle než 1 rok, u mírné poruchy poznávacích funkcí – u subpopulace nemocných vybavených izoforou ApoE4 apolipoproteinu epsilon.

Galantamin (Reminyl) je alkaloid z některých druhů sněženek a narcisů. Je to látka, která má dualistické působení na acetylcholinergní systém; kromě toho, že provádí reverzibilní inhibici acetylcholinesterázy, také allostericky moduluje pre- i postsynaptické nikotinové receptory. Touto modulací se zlepšuje jednak výdej acetylcholinu z presynaptických zakončení, jednak se do určité míry brání desenzitizaci postsynaptických muskarinových receptorů. Při podávání je nutno dávku titrovat; začíná se denní dávkou 2×4 mg, po 4 týdnech se přechází na 2×8 mg, po dalších 4 týdnech na 2×12 mg,

a na této dávce se obvykle zůstává. Je však možno jít až na 2×16 mg, ale tato dávka obvykle nemá žádné výhody (závislost účinku na dávce není lineární, ale spíše tvaru obráceného U). Kontrolované klinické studie opět prokázaly účinnost u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou i vaskulárními demencemi.

Další inhibitory mozkových cholinesteráz jsou vyvíjeny a klinicky zkoušeny, ale zatím nepoužívány. Jsou také vyvíjeny čisté inhibitory butyrylcholinesteráz.

Inhibitory acetylcholinesteráz jsou kontraindikovány u pacientů s vředovou chorobou gastroduodenální a u pacientů s těžšími převodními srdečními poruchami. Z nežádoucích vedlejších efektů se nejčastěji objevují gastrointestinální příznaky typu nauzey, zvracení, nechutenství. Dále se mohou objevit bolesti hlavy, neklid až křeče v končetinách a velmi vzácně jiné příznaky.

Co lze od podávání inhibitorů acetylcholinesteráz očekávat? Nejedná se o kauzální léčbu, ale je velmi pravděpodobné, že inhibice acetylcholinesteráz není jediným mechanismem účinku. Předpokládá se, že inhibitory acetylcholinesteráz také zasahují do zřejmě základního neuropatologického článku Alzheimerovy choroby – do formace beta amyloidu a to tak, že snižují tvorbu beta amyloidu zřejmě ovlivněním enzymů beta a gama sekretáz nebo že zvyšují toxicitu beta-amyloidu tím, že s ním vytvářejí toxické komplexy.

Rozsáhlé klinické studie ukazují, že inhibitory acetylcholinesteráz vedou k zlepšení kognitivních funkcí měřených některými testy (ADAS, CIBIC, SKT a j.) v porovnání s placebem tak, že dochází průměrně na dobu 1/2–1 rok k signifikantnímu zlepšení těchto funkcí nad výchozí hodnotu; pak se hodnoty dostávají na úroveň výchozí hodnoty a jdou pomalu dolů. Po placebo je však sestup velmi strmý od začátku. Nejsou však příznivě ovlivněny pouze poznávací funkce, ale je také popisováno a hodnotícími škálami měřeno zlepšení aktivit denního života i zlepšení tzv. behaviorálních a psychologických příznaků demence, především poruch chování. Dochází také ke snížení zátěže pečovateli pacientů. Hlavní efekt podání centrálních acetylcholinových inhibitorů spočívá především v oddálení těžkých stadií demence, v prodloužení lehčích stadií, kdy je pacient ještě relativně soběstačný. Odhaduje se, že včasným podáním inhibitorů dochází k oddálení těžkých stadií průměrně o dva roky, u některých pacientů však mnohem déle.

Inhibitory acetylcholinesteráz jsou určeny především pro lehká až střední stadia Alzheimerovy choroby. Klinické zkušenosti i některé klinické studie ukazují efektivitu těchto farmak i u těžkých stadií alzheimerovské demence. Další indikační oblast jsou demence s Lewyho tělísky a smíšené alzheimerovsko-vaskulární demence. Látky jsou ale zkoušeny také u čistých vaskulárních demencí, u parkinsonských demencí i u jiných typů demencí a také u mírné poruchy kognitivních funkcí.

V naší republice jsou inhibitory acetylcholinesteráz od r. 2002 hrazeny z větší části zdravotními pojišťovnami

za předpokladu, že se jedná o pacienty s Alzheimerovou chorobou a výsledky testu MMSE (Mini-mental State Examination) u těchto pacientů dosahují 20–13 bodů. Kontroly MMSE se provádějí každé 3 měsíce a mezi jednotlivými vyšetřeními nesmí být pokles výkonu větší než o 2 body. Nejsou hrazeny u nealzheimerovských typů demencí, také především u pacientů, kde je výsledek testu MMSE vyšší než 20 bodů (plný výkon v MMSE odpovídá částce 30 bodů). Vypadávají nám tedy pacienti trpící velmi lehkou, počínající alzheimerovskou demencí. Právě u těchto pacientů by bylo použití tohoto typu farmakoterapie dle teoretických předpokladů neúčinnější.

Užití nekompetitivních inhibitorů NMDA receptorů excitačních aminokyselin: Také tento postup je založen na důkazech (evidence-based). Je zatím klinicky používána jediná látka – memantin (Ebixa). NMDA (N-metyl-D-aspartátové) receptory jsou ionotropní receptory excitačních aminokyselin, které otevírají iontové kanály pro Ca⁺⁺. Na těchto receptorech probíhá děj nezbytný pro paměť – dlouhodobá potenciace (opakované působení stejného podnětu působí vyšší následné postsynaptické potenciály). U Alzheimerovy choroby a dalších neurodegenerativních poruch, vaskulárních i posttraumatických změn CNS dochází k nadměrnému uvolnění excitačních aminokyselin (glutamat, aspartát aj.) a nadměrné excitaci NMDA receptorů (excitotoxicita). Tím dojde k nadměrnému influxu kalcia do neuronů. To pak způsobí aktivaci řady enzymů – především proteinkináz a fosfatáz, tím dochází k změnám neuronálních proteinů včetně jejich prostorového uspořádání. Nakonec dochází k odkrytí genu pro apoptózu – programovanou buněčnou smrt – a neurony ve zvýšené míře zanikají. Nadměrnou excitací NMDA receptorů také dochází ke zvýšení přenosových šumů, které pak brání přenosu žádoucích potenciálů, a tím je rušen mechanismus dlouhodobé potenciace. Nekompetitivní a parciální inhibitory NMDA receptorů typu memantinu pak těmto jevům brání.

Memantin je látka dobře tolerovaná, která se podává per os (roztok, tbl.) v dávce 2×10 mg a titruje se tak, že se nasazuje 5 mg 1× denně a každý týden se přidává 5 mg.

Memantin je z větší části hrazen zdravotními pojišťovnami, pokud je podáván pacientům s diagnostikovanou Alzheimerovou chorobou, rozsah MMSE je 17–7 bodů. Rovněž zde se provádějí kontroly MMSE 1× za 1/4 roku a pokles mezi jednotlivými kontrolami nesmí být vyšší než 2 body.

Kombinace memantinu a inhibitorů acetylcholinesteráz je racionální, používá se u středních alzheimerovských demencí, avšak je finančně velmi náročná.

Existuje dále více farmakoterapeutických přístupů, které však již nejsou tak jednoznačně účinné, jako inhibitory acetylcholinesteráz a memantin. Jejich použití již není jednoznačně založeno na důkazech (evidence-based), a proto se používají zejména jako doplňkové

přístupy nebo se podávají lehkým alzheimerovským demencím, kde pojišťovny ještě nehradí inhibitory acetylcholinesteráz a pacient sám si je není schopen hradiť. V těchto případech si však musíme uvědomit, že nepodáváme dostatečně účinnou léčbu. Mezi tyto přístupy patří především:

- Scavengery volných kyslíkových radikálů, např. alfa-tokoferol (E-vitamin), nebo látky, které do jisté míry brání vzniku volných kyslíkových radikálů (inhibitor monoaminoxidázy B selegilin).
- Nootropní farmaka – hl. piracetam, pyritinol. Tyto látky se v praxi poddávkovávají, ale ani velké dávky neposkytly dostatečný průkaz účinnosti u Alzheimerovy choroby. Nicergolin ovlivňuje acetylcholinergní systém, působí jako slabý inhibitor acetylcholinesteráz, proto jeho podávání je racionálnější.
- Extractum ginkgo biloba obsahuje více různých farmakologicky aktivních látek, působících jako nootropní farmaka, scavengery volných kyslíkových radikálů, inhibitory faktoru aktivujícího krevní destičky. Studie s Egb 761 (purifikovaný a selektivní výtažek Extractum ginkgo biloba) ukázaly menší, ale průkazné pozitivní efekty u alzheimerovských i vaskulárních demencí, avšak studie byly prováděny na pacientech s alzheimerovskými, vaskulárními i smíšenými demencemi dohromady.
- Látky stimulující uvolnění nervových růstových faktorů: zde se používá především hydrolyzát vepřových mozků Cerebrolysin, který se podává v kúrách v infuzní terapii. Výsledky studií opět nebyly jednoznačné, schází rozsáhlá placebo kontrolovaná klinická studie. Hormonální substituce postklimakterických pacientek estrogény, event. v kombinaci s gestageny (HRT) se ukázala u Alzheimerovy choroby jako terapie neúčinná.
- Terapie statiny je ověřována a je uvažováno o tom, že efekt nemusí být vázán na hypocholesterolemizující efekt preparátů. Tento přístup však potřebuje další klinická ověření ve formě kontrolovaných studií.

Z nefarmakologických biologických přístupů zůstává nadějná implantace kmenových buněk, které by pak vedly k novotvorbě neuronů. Tento přístup však je teprve v počátečních stádiích klinického ověřování a provázejí jej i etické problémy, týkající se použití embryonálních buněk.

Velmi nadějná vakcinace lidským beta-amyloidem, která byla úspěšná u transgenních myši produkujících beta-amyloid, produkovala u lidí těžké postvakcinační encefalidity, proto byly zkoušky zatím pozastaveny. Nadějně se ale jeví použití monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu.

Jsou vyvíjeny nové farmakoterapeutické přístupy, které se jeví nadějně, ale nejsou zatím ve stadiu klinického užití. Jsou vyvíjeny inhibitory beta- a gama-sekretáz, pa-

tologických enzymů štěpících u pacientů s Alzheimerovou chorobou amyloidový prekurzorový protein na delší fragmenty, než jsou fyziologické, a umožňujících tak tvorbu beta-amyloidu. Vzniku beta-amyloidu brání také látky inhibující enzym glykogen syntázu kinázu 3 beta – v současnosti jsou ověřována některá antidiabetika (rosiglitazon

aj.) a také soli lithia, dlouho používané jako profylaktika afektivních poruch.

MUDr. Roman Jiráč, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Ke Karlovu 11, 120 00 Praha 2
e-mail: fatty@centrum.cz

Literatura

1. Aguglia E, Onor ML, et al. Comparison of rivastigmine, donepezil and galantamine in the real-world setting. Poster presented at: 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's; May 8–12, 2003; Seville, Spain.
2. Alom J, Cras P, Jiráč R, Korczyn AD, Lebluher F, et al. Donepezil for the treatment of Alzheimer's disease: a multinational clinical experience study. In: 10th Congress of the International Psychogeriatric Association, Nice, 2001, abstrakt příspěvku zveřejněný ve sborníku.
3. Areosa Sastre A, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003; Oxford.
4. Arias E, Alés E, Gabilan NH, et al. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46: 103–114.
5. Bae CH, Cho CY, Cho K, et al. A double-blind, placebo-controlled, multicentered study of cerebrolysin for Alzheimer's disease. *JAGS* 2001; 48: 1566–1571.
6. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
7. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003; Oxford.
8. Birks J, Grimley Evans J, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2003. Oxford.
9. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2003. Oxford.
10. Blesa R, Davidson M, Kurz A, et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with advanced moderate Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003; 15: 79–87.
11. Castellanos-Ortega MR, Cruz-Aguado R, Martinez-Marti L. Nerve growth factor: possibilities and limitations of its clinical application. *Rev Neurol*, 1999; 29: 439–447.
12. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: expanding indications. *Lancet*, 2000; 356: 2024–2025.
13. Danisz W, Parsons CG, Möbius H-J, Stöffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis of the mechanism of action. *Neurotoxicity Research*, 2000; 2: 85–97.
14. Feldman H, (ed.) et al. Cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease and related dementias. *Internat Psychogeriatrics*, 2002; 14, Suppl. 1.
15. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2003. Oxford.
16. Gauthier S. Acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Opin Invest Drugs*, 1999; 8(10): 1511–1520.
17. Giacobini E. Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. Martin Dunitz, London, 2000: 270 s.
18. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review). In: Cochrane Library, Issue 2; 2003. Oxford.
19. Johannsen P, Hasselbach S, Jakob G, et al. Behavioral benefits with continued donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. Poster presented at the 8th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Sept. 4–7; 2004, Paris, France.
20. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2003. Oxford.
21. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. Presented at the 8th Congress of European Federation of Neurological Societies, Sept. 4–7; 2004, Paris, France.
22. Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. Evidence-based Dementia practice. Oxford: Blackwell Science Ltd a Blackwell publishing company, 2003: 428–446.
23. Rogers SL, et al. A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999; 50: 136–145.
24. Rosler M, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *Brit Med Journ*, 1999; 318: 633–640.
25. Sano M, et al. A controlled trial of selegiline, alpa-tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1216–1222.
26. Scharf S, Mander A, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197–201.
27. Schenk D. Opinion: Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's Disease: The End of Beginning. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3, 824–828.
28. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2; 2003, Oxford.
29. Švestka J. Galantamin – dualistické kognitivum. *Psychiatrie*, 2001; 4: 2065–2074.
30. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized, controlled trial. *JAMA*, Jan. 21, 2004; 291 (3): 317–324.
31. Weinstock M. The pharmacotherapy of Alzheimer's disease based on the cholinergic hypothesis: an update. *Neurodegeneration* 1995, Dec.; 4(4): 349–356.
32. 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. *Brit Med Journ*, 2000, Dec. 9; 32:1445–1449.
33. Wilkinson D, Hammond G, Van Baelen B. Galantamine provides sustained benefits in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. Poster presented at the 8th European Federation of Neurological Societies, Paris, France, Sept. 4–7; 2004.
34. Williams PS, Rands G, Orrel M, Spector A. Aspirin for vascular dementia (Cochrane review). The Cochrane Library, 2003: 2.
35. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999 Feb; 14(2): 135–146.
36. Yamada K, Witta A, Hasegawa T, Fuji K, et al. Orally active NGF synthesis stimulators: Potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 1997; 83, 1–2: s. 117–122.
37. Zoller B, Hock C, Kull HU. Rational therapy of Alzheimer's dementia based on current clinical studies. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 2001; May 10; 90(19): 827–834.