

SOUČASNÉ TRENDY V KOGNITIVNÍ FARMAKOTERAPII ALZHEIMEROVY CHOROBY

MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

Kognitivní farmakoterapie Alzheimerovy choroby se snaží o ovlivnění základních známých etiopatogenetických článků nemoci. Nejvíce je v současnosti zaměřena pozornost na zlepšení centrální acetylcholinergní transmise. Jsou používány především inhibitory acetylcholinesteráz, které představují léky první volby u lehkých až středních případů Alzheimerovy choroby. Tato léčba je dále doplňována řadou přístupů, které jsou teoreticky zdůvodnitelné, v praxi však často nemusí mít výraznější efekt, nejsou to vždy přístupy, odpovídající „evidence based“ medicíně. Je zmíněno použití látek, zlepšujících mozkový metabolismus, vychytávajících volné kyslíkové radikály, zlepšující výdej nervových růstových hormonů, ovlivňující zánětlivé změny mozku, snižující nadměrný influx kalcia do neuronů.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, inhibitory acetylcholinesterázy, nootropika, scavengery volných radikálů, blokátory kalciových kanálů, nervové růstové faktory.

CURRENT TRENDS IN THE COGNITIVE PHARMACOTHERAPY OF ALZHEIMER'S DISEASE

The cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease attempts to influence basic well-known etiopathogenetic aspects of this disease. The attention is now being directed towards the improvement of acetylcholinergic transmission. Widely used acetylcholinesterase inhibitors are the first therapeutic choice in mild and moderate cases of Alzheimer's disease. This treatment can be combined with other means, which might be theoretically substantiated, but they do not necessarily bring significant impact in practice. These therapeutic modalities do not sometimes correspond to „evidence based“ medicine. The use of other drugs, that are mentioned in this article, have been shown to improve brain metabolism, to control the uptake of free oxygen radicals, to modify inflammatory changes in brain, to increase output of nervous growth hormones and decrease the excessive flow of calcium into neurons.

Key words: Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, nootropic drugs, free oxygen radical scavengers, calcium channels blocking agents, nerve growth factors.

V současné době je nejužívanější postup v terapii Alzheimerovy choroby, především lehkých až středních forem, užití **inhibitorů acetylcholinesteráz**. Tyto látky náleží 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 vstoupit nové paměťové obsahy, ale dříve vstípené paměťové obsahy zůstávají neporušené. Blokáda centrálního acetylcholinergního systému také může vyvolat deliria. Předpokládá se, že acetylcholinergní neuroty tvoří substrát pro reverberační okruhy, které zprostředkují krátkodobou paměť a paměťovou konsolidaci. Acetylcholinergní neuroty vycházejí z nucleus basalis Meynerti a projikují difuzně do kortexu. Významná projekce je do oblasti 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 acetylcholin 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. Ke 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 alzheimerovských plaků a podílí se na odbourávání acetylcholinu. Dochází k situaci, kdy klesá počet molekul acetylcholinesterázy a stoupá počet molekul butyrylcholinesterázy.

Inhibitory cholinesteráz zabíjejí 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
- 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, 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 jsou chemicky nejednotná skupina, jednotlivé preparáty se také liší v typu inhibice a v tom, zda podstatně odbourávají či neodbourávají molekuly butyrylcholinesterázy.

Akridinové přípravky: Tyto látky provádějí reverzibilní způsob inhibice acetylcholinesterázy, preferenčně odbourávají acetylcholinesterázu před butyrylcholinesterázou. Do praxe byl zaveden tetrahydroaminoakridin – takrin (Cognex). Výsledky s tímto preparátem byly uspokojivé, avšak z klinického užití byl stažen pro hepatotoxicitu. Zkoušen byl také velnakrin, suronakrin a u nás vyvinutý 7-metoxytakrin (7-MEOTA), který byl nadějný, ale jehož vývoj byl zastaven z finančních důvodů.

Karbamátové deriváty: Fysostigmin má spíše experimentální význam, má velmi krátký poločas a množství nežádoucích vedlejších příznaků. Rivastigmin (Exelon) je jeden ze tří u nás používaných (a ve světě nejpoužívanějších) inhibitorů cholinesteráz. Působí pseudoireverzibilní inhibicí cholinesteráz a kromě mozkových acetylcholinesteráz účinně inhibuje i butyrylcholinesterázy. Jeho klinická účinnost byla prokázána řadou kontrolovaných studií (8, 10, 12) i klinickou praxí. Dávkování se musí titrovat – začíná se dávkou $2 \times 1,5$ mg 2 týdny, další 2 týdny $2 \times 3,0$ mg, následující 2 týdny $2 \times 4,5$ mg a nakonec se dosahuje konečné dávky $2 \times 6,0$ mg. Eptastigmin je klinicky zkoušen a patří mezi perspektivní látky.

Piperidinové deriváty působí reverzibilní inhibicí a preferenčně ovlivňují acetylcholinesterázy. Donepezil (Aricept) je v současnosti nejužívanější centrální inhibitor acetylcholinesteráz ve světě, u nás je rovněž užíván. 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. Icopezil, který je v třetím stadiu klinického zkoušení, je ještě specifičtější pro molekuly acetylcholinesterázy (1, 4, 10, 11).

Alkaloidy: Huperzin A je alkaloid čínskému lišejníku *Huperzia serrata*. V indikaci Alzheimerovy choroby je zkoušen především v Číně, jeví se jako perspektivní látka. Galantamin (Reminyl) je alkaloid z některých druhů sněženek a narcisů. Je to látka používaná i u nás. Má dualistické působení na acetylcholinergní systém; kromě toho, že provádí reverzibilní inhibici acetylcholinesterázy, také alostericky 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) (3,16).

Organofosfáty: Dostatečná klinická účinnost byla prokázána u metrifonatu. Tento piperidinový přípravek je ireverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy. I přes dobrý klinický efekt však byla látka stažena z klinického užití pro velké množství nežádoucích vedlejších příznaků.

Jiné inhibitory acetylcholinesteráz: Preparát firmy Take-da, označený zatím jako TAK-157, je nejen inhibitor acetylcholinesteráz, ale také uvolňuje nervové růstové faktory. Tato perspektivní látka je ve stadiu 3 klinických zkoušek.

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 (pomineme-li duální efekty galantaminu a TAK-157 i slabou inhibicí ionotropních receptorů excitálních aminokyselin, kterou některé inhibitory dělají). 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 gama sekretáz.

Rozsáhlé klinické studie ukazují, že inhibitory acetylcholinesteráz vedou ke zlepšení kognitivních funkcí, měřených některými testy (ADAS, CIBIC, SKT aj.) 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 placebu 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. Důležité indikační pole inhibitorů je i tzv. mild cognitive impairment (mírná porucha kognitivních funkcí); tato porucha je spojena s postižením paměťových funkcí, avšak nejsou postiženy aktivity denního života. Mild cognitive impairment asi ve 12–15 % případů ročně přechází do Alzheimerovy choroby, může představovat preklinické stadium této demence. Další indikační oblastí jsou demence s Lewyho tělisky a smíšené alzheimerovsko-vaskulární demence. Látky jsou ale zkoušeny také u čistých vaskulárních demenci, u frontotemporálních demenci i u jiných typů demenci.

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. Nejsou hrazeny u nealzheimerovských typů demenci, ale 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 mild cognitive impairment nebo velmi lehkou, počínající alzheimerovskou demencí. Právě u těchto pacientů by bylo použití tohoto typu farmakoterapie nejučinnější.

Kromě inhibitorů cholinesteráz se u Alzheimerovy choroby podává řada dalších látek, ovlivňujících různé známé patogenetické články, vedoucí většinou ve svých důsledcích k urychlení apoptózy neuronů – programované buněčné smrti. Některé z těchto látek jsou nadějně a klinicky se testují, jiné mají spíše preventivní efekty, u některých nebyla prokázána dostatečná účinnost klinickými studiemi.

Mezi tzv. kognitiva, látky příznivě ovlivňující centrální acetylcholinergní systém, náleží ještě jiné látky než inhibitory cholinesteráz. Prekurzory tvorby acetylcholinu, především lecitin, který pomalu uvolňuje cholin k syntéze acetylcholinu, prochází nedostatečně hematoencefalickou bariérou. Lepší výsledky jsou dosahovány při použití cholinu alfosceras (Gliatilin). Ostatní cholinergní přístupy, jako např. ovlivnění cholinergního systému prostřednictvím parciální inhibice GABAergního systému nebo přímá stimulační muskarinových a nikotinových receptorů, jsou zatím v preklinickém nebo klinickém zkoušení. Je používán jeden stimulator nikotinových receptorů, resp. allosterický modulator, a to galantamin, který je také inhibitor acetylcholinesteráz.

U demencí včetně Alzheimerovy choroby je zjišťován neuronální hypometabolismus (zejména při použití zobra-

zovacích metod SPECT a PET), který je největší v těch kortikálních oblastech, které vykazují největší funkční deficit. Proto jsou u Alzheimerovy choroby zkoušena terapeuticky nootropní farmaka a ostatní zvyšovače cerebrálního metabolismu. Piracetam se neukázal dostatečně účinný, je nyní zkoušen ve velkých dávkách především u pacientů trpících mild cognitive impairment a u zcela počínajících případů Alzheimerovy choroby. Užitečné by mohly být při podání ve velkých dávkách i jeho pozitivní reologické vlastnosti. Pyritinol má kromě nootropního efektu také protizánětlivé působení. Zatím malé zkušenosti jsou u Alzheimerovy nemoci s nicergolinem, jsou zapotřebí klinické studie (10).

Extractum ginkgo biloba EGb 761 (Tanakan, Tebokan) obsahuje látky s několika různými efekty. Působí jako nootropní farmakon, jako scavenger (vychytávač) volných kyslíkových radikálů, inhibitor ionotropních receptorů excitálních aminokyselin typu NMDA a má také vazoaktivní vlastnosti – inhibuje faktor aktivující krevní destičky (PAF). Několik studií zjistilo menší, ale prokazatelně pozitivní působení na Alzheimerovu chorobu (7).

V oblasti akumulaci beta amyloidu v alzheimerovských placích, dochází k aktivaci neurogliových elementů a ke sterilnímu zánětu. Gliové buňky uvolňují velké množství volných kyslíkových radikálů a cytokinů, dochází k aktivaci zánětlivého enzymu cyklooxygenáza 2 (Cox-2). Pro potlačení této zánětlivé reakce jsou klinicky testována některá nesteroidní antirevmatika dobře procházející hematoencefalickou bariérou, především inhibitory Cox-2. Tato strategie však není běžně užívána klinicky. Jsou hledány látky, snižující syntézu oxidu dusnatého. Protizánětlivé působení má také propentofylin, který působí několika mechanismy, např. jako blokátor reuptake přirozeného ochranného faktoru neuronů adenosinu na jeho receptorech. Rozsáhlé klinické studie však nepotvrdily očekávaný efekt (13).

U Alzheimerovy choroby je uvolňováno nadměrné množství volných kyslíkových radikálů, které pak poškozují některé enzymy a působí lipoperoxidaci neuronální membrány. Tak jsou zase urychlovány apoptické děje. Scavenger (zametače, vychytávače) volných kyslíkových radikálů se nejčastěji používají jako doplněk léčby inhibitory cholinesteráz. E-vitamin (alfa-tokoferol) v dávkách 2000 IU denně po dlouhou dobu má určitý preventivní efekt na rozvoj alzheimerovské demence. Totéž bylo zjištěno i u inhibitoru monoaminoxidázy B (MAO-B) selegilinu, který inhibuje odbourávání dopaminu, při kterém vzniká velké množství volných kyslíkových radikálů. Navíc obsah MAO-B se v mozkové tkáni zvyšuje s věkem a ještě více se zvyšuje u Alzheimerovy choroby. Scavenger efekt byl popsán také u melatoninu, EGb 761, resveratrolu a dalších látek. Podávání selenu má význam v tom, že selen je obsažen v přirozeném mozkovém enzymu glutathionperoxidáze, likvidujícím volné kyslíkové radikály (5, 15).

Důležitý patogenetický článek, stimulující u Alzheimerovy choroby apoptické děje, je zvýšený vstup kalcia do neuronů. To se děje kalciovými kanály, které jsou u této nemoci pravděpodobně tvořeny více než za normálních podmínek. Inhibitory Ca^{++} kanálů napětově řízených (otvírají

a zavírají se dle změn potenciálu neuronální membrány) nebyly shledány u Alzheimerovy choroby samy o sobě dostatečně účinnými (cinnarizin, nimodipin aj.). Jiný typ kalciových kanálů je závislý na ionotropních receptorech excitačních aminokyselin. Klinický efekt byl shledán u blokátoru NMDA (N-metyl-D-aspartátového) receptoru memantinu (Akatinol) (9).

U alzheimerovských demencí je nedostatek nervových růstových hormonů. Tyto hormony se podílejí na neuronální plasticitě a na reparačních činnostech. Je používán přípravek Cerebrolysin, což je hydrolyzát vepřových mozků, obsahující aminokyseliny a velmi krátké peptidy k syntéze růstových faktorů (6, 14). Nadějný je vývoj přípravků, působících uvolnění nervových růstových hormonů prostřednictvím tyrosinkinázových (Trk) receptorů (17).

Selegilin působí jako uvolňovač nervových růstových faktorů nebo sám působí jako růstový faktor v tkáňových kulturách. In vivo tento efekt zatím dokázán nebyl.

Estrogenní substituce u postklimakterických žen působí spíše preventivně proti vzniku Alzheimerovy choroby (2). Estrogeny opět uvolňují růstové faktory stimulací

svých receptorů a navíc zlepšují krevní průtok mozkem. Je zkoušen také dehydroepiandrosteron jako prekursor steroidních hormonů a látka zlepšující trofiku mozku.

Preklinicky i klinicky je ověřováno více dalších nadějných postupů. Velmi perspektivní je vakcinace lidským beta-amyloidem 42. Jsou zkoušeny látky, které blokují gama-sekretázu, enzym štěpící atypicky amyloidový precursorový protein a umožňující tak vznik beta amyloidu. Je ověřován účinek erythropoetinu. Jsou hledány látky, které by mohly zamezit degeneraci intraneuronálního Tau proteinu a tím tvorbě degenerativních neuronálních uzlíčků (tangles).

Lékem první volby u lehkých až středních případů Alzheimerovy choroby by měl být některý z inhibitorů acetylcholinesteráz. Ten se pak doplňuje dalšími uvedenými látkami (4). Není třeba zdůrazňovat, že kognitivní farmakoterapie musí být doplněna nefarmakologickými přístupy, jako je reedukace a rehabilitace kognitivních funkcí. U pokročilejších stadií se zpravidla nevyhne použití nekognitivní farmakoterapie (antipsychotika, antidepresiva aj.).

Literatura

1. Alom J, Lebluher F, Cras P, Yener G, Jiráček R, Korczyn A, Turcani P. The donepezil global 322 study group: Donepezil for the treatment of Alzheimer's disease: A multinational clinical experience study. *Internat Psychogeriatr* 2001 (Suppl. 2): 245.
2. Birge SJ. The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48 (Suppl. 7): 36–41.
3. Doody RS, Stevens JC, et al.: Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 56: 1154–1166.
4. Evans DA, Morris MC. Is a randomized trial of antioxidants in the primary prevention of Alzheimer disease warranted? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10 (Suppl. 10): 45–49.
5. Isackson PJ, Murray KD. Neurotrophic factors in the treatment of Alzheimer's disease. *DNŠP* 7 1994; (10): 585–592.
6. Le Bars P, Katz, M.M. – Berman, A. – et al.: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278, 1327–1332.
7. McKeith I, Del Ser T, et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *The Lancet* 2000; 9247: 2031–2036.
8. Meldrum BS. Anti-excitatory amino acid approach in the treatment of neurodegenerative disorders. *Europ. Neuropsychopharm* 1993; 3: 184–185.
9. Robbins TW, McAlonan G, Muir JL, Everitt BJ. Cognitive enhancers in therapy and practice: studies of cholinergic hypothesis of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1997; 83 (1–2): 15–23.
10. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil study group. *Neurology* 1998; 50: 136–145.
11. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dönnler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav. Neurology* 1998/99; 11: 211–216.
12. Rother M. Propentophylline versus placebo in patients with Alzheimer's disease. AAN 51st Annual Meeting, Toronto, Canada, Apr. 1999: 17–24.
13. Rüther E, et al. Efficacy of the peptidergic nootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Pharmacopsychiatry*, 1994; 1: 34–40.
14. Sano M, et al.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216–1222.
15. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000; 60: 1095–1122.
16. Yamada K, et al. Orally active NGF synthesis stimulators: Potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1997; 83 (1–2): 117–122.