

Farmakoterapie Alzheimerovy demence a přidružených neuropsychiatrických symptomů – 1. část

Iva Prokopová

Oddělení klinické farmacie, Ústavní lékárna IKEM, Praha

Alzheimerova choroba je nejčastější příčinou demence. Pro účelnou léčbu je třeba včasná a přesná diagnostika. K symptomatické terapii jsou využívány inhibitory acetylcholinesterázy, v pozdějších fázích také memantin. Součástí demence bývají neuropsychiatrické symptomy, jsou častou příčinou institucionalizace a stresu pacienta i pečovatелů. Snažíme se zjistit a odstranit jejich příčinu, v léčbě preferujeme nefarmakologický přístup. Při neúčinnosti režimových opatření lze volit vybraná antidepresiva, antipsychotika, anxiolytika, případně další látky. Následující přehled pojednává o rozdílech v účinnosti a bezpečnosti mezi jednotlivými látkami a upozorňuje na možná rizika, která jsou s terapií spojená.

Klíčová slova: Alzheimer, demence, inhibitory acetylcholinesterázy, memantin, antidepresiva, antipsychotika.

Pharmacotherapy of Alzheimer disease and neuropsychiatric symptoms of dementia

Alzheimer disease is the most prevalent cause of dementia. A precise diagnosis is required for effective management. Cholinesterase inhibitors are used as first line therapy to provide modest symptomatic benefit in some patients, memantine appears to have modest benefits in patients with moderate to severe disease. Neuropsychiatric symptoms are common in dementia and contribute to nursing home admission and caregiver stress. Identifying the genesis of the abnormal behavior is critical, in order that nonpharmacologic therapies are preferred over medication. Symptomatic pharmacologic treatment includes antidepressants, antipsychotics, anxiolytics and other alternatives. The following review discusses risks and benefits of particular drugs.

Key words: Alzheimer, dementia, cholinesterase inhibitors, memantine, antidepressants, antipsychotics.

Úvod

Demence je definována jako syndrom způsobený chorobou nebo poškozením mozku, obvykle chronické nebo progresivní povahy, kde dochází k porušení mnoha vyšších nervových funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace, chápání, počítání, schopnost učení, jazyk a úsudek, v takové míře, která omezuje soběstačnost a trvá minimálně šest měsíců. Podle studií přecházejí pacienti od stanovení diagnózy v průměru 7–10 let, v případě maligních forem i méně než 3–4 roky. Podíl lidí s demencí v České republice byl v roce 2015 1,48 %, před-

pokládá se, že zde žije více než 150 tisíc pacientů s demencí, a to ze dvou třetin ženy, zejména ve vyšší věkové kategorii. Prevalence demence u pacientů nad 65 let činí 8 %, nad 80 let však již 20 % a z lidí starších 90 let trpí demencí každý druhý. Podle prevalenčních studií lze do roku 2050 očekávat vzrůst počtu pacientů s demencí až na dvojnásobek. Nejběžnější formou demence zůstává Alzheimerova demence (AD), tvoří 62 % všech demencí. Alarmující je skutečnost, že i v nejvyspělejších státech je diagnostikována pouhá polovina pacientů, a ani ta není vždy optimálně léčena. Diagnóza navíc přichází

pozdě, u 50 % pacientů až ve střední či těžké fázi demence (1–3).

V současnosti není i přes velkou snahu vědy k dispozici léčba, která by zastavila či zvrátila průběh AD. V terapii jsou využívány látky ze skupiny kognitiv, které mohou zpomalit průběh onemocnění, zmírnit jeho základní i přidružené neuropsychiatrické projevy, zlepšit výkon pacienta v běžných denních aktivitách. Dle některých studií také oddalují nutnost institucionalizace nemocných. Délka zachování kvality života je závislá na včasném nasazení kognitiv (4), což posiluje význam screeningových aktivit.

Kromě ordinací lékařů je volně přístupnou možností screening v lékárnách v rámci Poradenství a péče o pacienty s Alzheimerovou chorobou, aktivity České lékárnické komory spolupracující s Českou alzheimerovskou společností, o.p.s. a Národním ústavem duševního zdraví. Vyškolení lékárníci nabízí provedení jednoduchých screeningových testů, které mohou odhalit možné riziko demence. Součástí konzultace je také možnost poradenství pro rodinné příslušníky potenciálních i diagnostikovaných pacientů. Lékárná a lékárníky zapojené do akce je možné vyhledat na stránkách České lékárnické komory (5).

Základem farmakoterapie AD jsou dvě skupiny látek – inhibitory acetylcholinesterázy (IChE) a antagonisty glutamátových receptorů (memantin). U mírné kognitivní poruchy, nesplňující kritéria pro nasazení IChE, při jejich nesnášenlivosti či rizicích (např. vředová choroba, astma, bradykardie), nebo jako přídatná léčba může být volen standardizovaný extrakt ginkgo biloba Egb 761 v dávce 240 mg denně (6). Působí zejména antioxidačně a antiagregačně, jeho účinnost je ale nižší než u výše zmíněných látek, někteří autoři jeho efekt zpochybňují.

Antioxidant vitamin E v dávce 2000 IU/den vykazoval slabé oddálení progresu u mírné až středně těžké AD, s nesignifikantním výsledkem na kognitivní výkon. Výsledky studií s vitaminem E byly smíšené, navíc u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním může zvyšovat mortalitu, není tedy rutinně doporučován. Zkoušeny byly také další látky (estrogeny, nesteroidní antiflogistika, protizánětlivé látky, selegilin, statiny, vitaminy B, omega3 mastné kyseliny, piracetam, nicergolin, koenzym Q 10, cerebrolysin, nimodipin), jejich užití však nepřineslo dostatečný terapeutický efekt a nejsou v léčbě AD doporučovány (4, 6, 7). I přes tyto poznatky jsou nootropika používána přibližně u jedné třetiny pacientů s kognitivní poruchou a u přibližně 15 % pacientů s AD (3).

Přidružené neuropsychiatrické symptomy AD (nespavost, deprese, úzkost, psychotické příznaky aj.) mohou být zmírněny podáním kognitiv, efekt je však většinou nedostatečný. Léčbu lze doplnit o antidepresiva, anxiolytika, antipsychotika, méně často pak další léčiva. Farmakoterapie AD by měla být zahájena, je-li k dispozici ošetřovatel, který bude pravidelně sledovat příjem léku pacientem.

Popsaná problematika je členěna pohledem farmakologickým, se zjevným prolínáním účinků jednotlivých zástupců na různé typy projevů základního onemocnění.

Inhibitory acetylcholinesterázy

IChE jsou od 90. let minulého století prvními symptomatickými léky AD. Doposud představují nejúčinnější terapii lehké a středně těžké formy, se stupněm postižení vyjádřeným dle škály Mini-Mental State Examination (MMSE) v rozmezí dosaženého skóre 25–13 bodů včetně. V současnosti jsou první farmakologickou volbou u nově diagnostikované AD. Jejich využití vychází z cholinergní hypotézy vzniku AD, podle které deficit acetylcholinu koreluje s mírou postižení kognitivních funkcí. Ukázalo se, že nejúčinnějším a nejlépe snášeným způsobem kompenzace tohoto deficitu je právě inhibice acetylcholinesterázy v synaptické štěrbině, tedy zabránění hydrolýzy acetylcholinu. IChE ovlivňují poruchu funkcí, jako jsou například pozornost, koncentrace či rozpoznávání senzorických vjemů. Jejich účinnost byla ověřena v řadě randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií s velkými soubory pacientů. Jejich efekt je signifikantní, ale pouze mírný, a většina studií krátkodobých, nejčastěji 3–6 měsíců (4, 6, 8).

Existují ale i studie dlouhodobé, například ověření účinnosti a bezpečnosti donepezilu v tříletém sledování (9) či průkaz zpomalení progresu AD v průběhu 5 let od nasazení rivastigminu (10). S nimi souvisí i otázka účinnosti IChE u těžkých forem AD. Klinická zkušenost ukazuje prospěch léčby IChE i v této fázi onemocnění pro určitou blíže nedefinovanou skupinu pacientů, slibné výsledky prokázal zejména donepezil (6, 8, 11). Terapie kognitiv by měla být ukončena, pokud i přes podávání optimální dávky neexistuje léčebný prospěch pro pacienta (dle doporučených postupů psychiatrické péče při MMSE skóre < 6) nebo převládají nežádoucí účinky léčby (6). V takovém případě je vhodné pozvolné vysazení v průběhu 2–3 týdnů.

V současnosti jsou na českém trhu k dispozici tři různé IChE – donepezil, rivastigmin a galantamin (tabulka 1). Z hlediska účinnosti mají srovnatelné výsledky, léčba by však měla být volena s ohledem na jejich specifika. Rivastigmin má oproti ostatním výhodu v preferenční inhibici G1 izoformy cholinesterázy, která dominuje v kortexu, hippocampu a neuritických placích,

tedy klinicky relevantních částech mozku, což mu umožňuje dosáhnout selektivnějšího účinku a o něco méně vedlejších nežádoucích účinků, vyjma gastrointestinálních (12). Doporučováno je postupně titrovat dávku od nejnižší až na maximální tolerovanou (eskalační léčba). Titrace je také vhodná v případě vynechání léčiva po dobu delší než 3 dny. Při neúčinnosti či nesnášenlivosti jednoho IChE je doporučována výměna za jiný IChE.

Rizika inhibitorů acetylcholinesterázy

Při příliš rychlém nebo skokovém nastavení dávky se vyskytují bolesti břicha, průjem, nauzea, zvracení (popsána byla i ruptura jícnu při terapii rivastigminem). Tyto příznaky souvisejí s rychlým zvýšením hladin acetylcholinu a následným kompenzačním zvýšením hladin dopaminu v *area postrema* hypothalamu. Nejvýrazněji se projevují u rivastigminu, který má v *area postrema* nejvyšší aktivitu, a k jejich zmírnění nejlépe účinkují centrálně působící antiemetika (např. domperidon). Mohou také vymizet postupem času, nebo při snížení dávky či jejím rozdělení na 3 menší části, lépe snášené je podání po jídle či s jídlem. Mezi faktory zhoršující akutní snášenlivost IChE patří: nízký cholinergní deficit (pacienti s mírnou kognitivní poruchou), ženské pohlaví, nízká tělesná hmotnost, žádná předchozí léčba IChE, podávání inhibitorů metabolismu IChE. Snášenlivost naopak zvyšuje chronická dopaminergní léčba, podávání antipsychotik či induktorů metabolismu léčiv (12, 13). V případě výskytu vážnějších gastrointestinálních obtíží se doporučuje léčbu dočasně přerušit nebo redukovat na předchozí dobře tolerovanou dávku.

Pacientům netolerujícím perorální formu je možno nabídnout lépe snášenou transdermální náplast (rivastigmin) s jednodušší titrací a stálejšími plazmatickými hladinami. Je však třeba myslet na nutnost střídání aplikačních ploch a faktory, které mohou ovlivnit vstřebání léčiva z náplasti (nadměrné sluneční záření po dlouhou dobu, podání na porušenou pokožku aj.). Popsána však byla také intolerance této formy rivastigminu, například kontaktní dermatitida. Nedávno byla uvedena na trh síla rivastigminu 13,3 mg/24 hodin, která má vyšší účinnost než nižší síly, ale také častější výskyt zejména gastrointestinálních nežádoucích účinků. Její podání by mělo být zváženo, pokud je náplast dobře

Tab. 1. Přehled základních farmakologických vlastností kognitiv (12, 13)

Léčivo	Donepezil	Rivastigmin	Rivastigmin transdermální	Galantamin	Memantin
Mechanismus účinku	Nekompetitivní, rychle reverzibilní (< 1 ms) inhibice pouze AChE	Nekompetitivní, pomalu reverzibilní (6–8 h) inhibice AChE i BuChE	Nekompetitivní, pomalu reverzibilní (6–8 h) inhibice AChE i BuChE	Kompetitivní, rychle reverzibilní (< 1 ms) inhibice pouze AChE, zároveň alosterický modulátor nikotinových receptorů	Nekompetitivní antagonist NMDA receptorů
Selektivita k mozku oproti periférii	Neurčitá	Ano	Ano	Žádná	-
Vazba na plazmatické proteiny	95 %	40 %	40 %	18 %	45 %
Plazmatický poločas	70 hodin	1 hodina (anticholinesterázová aktivita 10 hodin)	3 hodiny (po odstranění náplasti)	8–10 hodin	60–100 hodin, zásaditá moč může snížit vylučování memantinu 7–9x
Metabolismus	Jaterní, CYP3A4, méně 2D6	AChE, BuChE	AChE, BuChE	Jaterní, CYP3A4, 2D6	Neovlivněn CYP450
Eliminace	57 % moč, 14,5 % stolice	> 90 % moč	> 90 % moč	20 % moč	99 % moč
Nežádoucí účinky	Více vyjádřené chronické periferní, dobře tolerované	Zejména akutní gastrointestinální	Lepší snášenlivost oproti tabletám	Více vyjádřené chronické periferní	Zejména neuropsychiatrické
Denní dávka	5 mg 1x denně večer (lze i ráno) 1 měsíc, poté zvýšit na 10 mg 1x denně	1,5 mg 2x denně, postupná titrace po min. 2 týdnech léčby (ambulantně lépe po 4 týdnech) o dávku 3 mg/den, až do 6 mg 2x denně, s jídlem	4,6 mg/24 h 1x denně 1 měsíc, poté 9,5 mg/24 h 1x denně, po 6 měsících lze zvážet 13,3 mg/24 h 1x denně	8 mg 1x denně 1 měsíc, poté titrovat postupně vždy po měsíci 16–24 mg/den, s jídlem	5 mg 1x denně, titrace po týdnu o 5 mg až do 20 mg 1x denně
Úprava dávky	Opatrnost při poruše jater, při závažné poruše neexistují údaje	Opatrnost při poruše jater či ledvin, u závažné poruchy jater – pečlivě monitorovat, pravděpodobnost zhoršené tolerance vyšších dávek	Opatrnost při poruše jater – pečlivě monitorovat, pravděpodobnost tolerance nižších dávek	Kontraindikován při clearance kreatininu < 9 ml/min, nebo těžké poruše jater. Při středně těžké poruše jater iniciální dávka 8 mg (1. týden pouze ob den) a titrovat po měsíci do max 16 mg	Při clearance kreatininu < 5–29 ml/min – redukce na 10 mg/den. Nedostatek údajů o dávkování při závažné poruše jater či ledvin
Přípravky	Tablety potahované, tablety dispergovatelné v ústech	Tobolky tvrdé, tablety dispergovatelné v ústech, (perorální roztok – nedostupný v ČR)	Transdermální náplast	Tobolky tvrdé s prodlouženým uvolňováním	Tablety, tablety dispergovatelné v ústech, perorální roztok

Zkratky: AChE – acetylcholinesteráza, BuChE – butyrylcholinesteráza, NMDA receptory – N-methyl-D-aspartátové receptory

snášena a po době minimálně 6 měsíců léčby silou 9,5 mg/24 hod.

Mezi další typické nežádoucí účinky společné pro IChE patří ztráta tělesné hmotnosti, bolest hlavy, bradykardie, hypotenze, extrapyramidové symptomy, poruchy spánku, neklid, svalové křeče a slabost, močová inkontinence. Vyskytují se zejména v udržovací fázi léčby a souvisí s cholinergní aktivitou IChE v dalších částech mozku či periférii. Nejvíce jsou vyjádřené u donepezilu, zřídka u rivastigminu (8, 12). Galantamin je v klinické praxi zatím nejkratší dobu a data o jeho účinnosti a snášenlivosti ještě přicházejí, lze však očekávat více periferních nežádoucích účinků v důsledku chybějící mozkové selektivity.

Z důvodu možného výskytu výše popsaných nežádoucích účinků je třeba opatrnost v užití IChE u specifických skupin pacientů. Patří mezi ně pacienti s vyšším rizikem vzniku arytmií *torsade de pointes*, tedy s nekompenzovaným srdečním selháním, po nedávném infarktu myokardu, s bradyarytmií, poruchami srdečního převodu, s predispozicí k hypokale-

mii či hypomagnezemií, užívající léčiva vyvolávající prodloužení QT intervalu a/nebo *torsade de pointes* (např. ondansetron, amiodaron, sotalol, klarithromycin, azithromycin, moxifloxacin, i. v. haloperidol, chlorpromazin, sulpirid, es/citalopram, tiaprid). V případě souběžného podávání může být nutné klinické sledování včetně EKG. Vzhledem k cholinomimetickým vlastnostem IChE představují další rizikovou skupinu pacienti s aktivní vředovou chorobou či s její predispozicí (IChE mohou zvyšovat žaludeční sekreci), s anamnézou astmatu nebo obstrukční plicní nemoci, obstrukcí močových cest, epileptickými záchvaty, extrapyramidovými příznaky.

Jednotlivé IChE se navzájem liší farmakokinetickými vlastnostmi, pro klinickou praxi má význam zejména odlišná míra vazby na plazmatické bílkoviny (u pacientů s hypoalbuminemií), metabolismus (tedy i potenciál k lékovým interakcím, který je nejnižší u rivastigminu), způsob eliminace (ovlivní preference u pacientů s poruchou ledvin či jater) a dostupnost různých lékových forem.

Při předávkování IChE může dojít k cholinergní krizi se závažnou nevolností, zvracením, sliněním, pocením, bradykardií, hypotenzí, depresí dýchání, kolapsem a křečemi. Jako antidotum lze použít intravenózní atropin, titrovaný dle účinku od počáteční dávky 1–2 mg.

Lékové interakce inhibitorů acetylcholinesterázy

V případě donepezilu a galantaminu můžeme pozorovat lékové interakce zprostředkované cytochromem P450 (CYP). Inhibitory CYP3A4 (např. azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy, klarithromycin, ritonavir, verapamil, diltiazem, amiodaron, ciprofloxacin, cyklosporin, tofisopam, fluvoxamin, grep, pomelo, granátové jablko) a CYP2D6 (např. bupropion, fluoxetin, paroxetin, terbinafin, mirabegron, cinakalcet, duloxetin, fluvoxamin) zvyšují expozici a toxicitu těchto IChE. Enzymové induktory (např. rifampicin, ox/karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon, dexamethason, modafinil, alkohol, třezalka tečkovaná) mohou

vést k nadměrné eliminaci léčiv a selhání jejich účinku.

Všechny IChE mají také riziko interakce s anticholinergními léčivy (např. tricyklická antidepresiva, paroxetin, chlorpromazin, klopazín, levomepromazin, olanzapin, hydroxyzin, promethazin, močová spasmolytika, orfenadrin, tizanidin), které si vzájemně snižují účinek, mohou působit až deliria. Zvýšení účinku můžeme pozorovat při kombinaci s myorelaxancií sukcinylcholinového typu (např. suxamethonium) či cholinomimetiky (např. neostigmin, pyridostigmin). Při kombinaci s různými beta-blokátory a dalšími bradykardizujícími látkami (amiodaron, verapamil, diltiazem, digitalis) byly hlášeny bradykardie až synkopy.

Pravděpodobnost výskytu klinicky závažné lékové interakce ovlivňují faktory lékové i vztahující se k pacientovi. Míra interakce je závislá na síle použitého inhibitoru či induktoru (např. jedním z nejsilnějších inhibitorů je vorikonazol či klaritromycin), souběhu podání s dalšími interagujícími léčivy, podávaných dávkách léčiv (a to s ohledem na funkci eliminačních orgánů), délce podávání (inhibice enzymů se projeví okamžitě, indukce přibližně po týdnu užívání a také většinou déle přetrvává po vysazení induktoru). Nejvíce náchylnou skupinou k lékovým interakcím jsou starší pacienti, geneticky podmíněni pomalí metabolizátoři, pacienti s chronickým onemocněním (diabetes, nefropatie, hepatopatie aj.), akutním onemocněním (průjem, tyreopa-

tie), polyfarmakoterapií. V některých případech záleží i na pohlaví, například ženy mají vyšší náchylnost k interakcím prodlužujícím QT interval.

Memantin

Další z možných hypotéz vzniku AD vychází z pozorování chronické hyperaktivace NMDA (N-methyl-D-aspartátových) receptorů při zvýšené koncentraci extracelulárního glutamátu, která způsobuje zvýšený vtok vápníkových iontů do neuronů a jeho excitotoxicitu vedoucí až k apoptóze postižených neuronů. Memantin (derivát amantadinu) působí neuroprotektivně, inhibuje patologicky aktivované NMDA receptory (nekompetitivní antagonistu). Prokázal efekt oproti placebo u středně těžké a těžké AD v randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích na velké populaci (4, 6, 7), účinnost u mírných forem AD je nízká (7). Memantin je indikován u středně těžké a těžké AD, úhrada pojišťovnou je při MMSE skóre v rozmezí 19–6 bodů, přičemž při hodnotách 19–18 bodů je hrazen pouze při intoleranci IChE. Dlouhodobý efekt a dobrou snášenlivost prokázali např. Reisberg et al. (14). Užívání memantinu je opět založeno na hodnocení individuálního prospěchu pro pacienta.

Farmakologické vlastnosti memantinu shrnuje tabulka 1. Memantin je obecně velmi dobře tolerován. Z nežádoucích účinků se častěji objevují závratě a bolesti hlavy, poruchy chůze, u některých pacientů může zhoršit

agitaci a bludy, pozorovány byly i halucinace a epileptické záchvaty. Opatrnost a sledování je třeba u pacientů s anamnézou křečů, nedávným infarktem myokardu, nekompenzovaným srdečním selháním a neléčenou hypertenzí. Memantin by neměl být z důvodu rizika psychózy kombinován s jinými NMDA antagonisty (amantadin, ketamin, dextrometorfan), může zvyšovat účinek dopaminergních látek (např. levodopa, bromokriptin, kabergolin, ropinirol, pramipexol, rotigotin, selegilin, tolkapon, entakapon), anticholinergik (viz výše), trimethoprimu (vzájemné zvýšení účinku), warfarinu, ranitidinu, prokainamidu, chinidinu, nikotinu a ovlivnit účinnost dantrolenu a baklofenu. Memantin snižuje účinek barbiturátů, neuroleptik, hydrochlorothiazidu.

V případech významného předávkování memantinem se objevují příznaky centrálního nervového systému a/nebo trávicího traktu, nejčastěji únava, slabost a průjem. Případná léčba je symptomatická a směřující k odstranění léčivé látky (laváž žaludku, aktivní uhlí, acidifikace moči, forsírovaná diuréza), specifické antidotum neexistuje.

Kombinací memantinu s donepezilem u pacientů se středně těžkou až těžkou AD se zabývali Howard et al. (15, 16). Benefit nebyl jednoznačně prokázán (dvojitě slepé placebo kontrolované studie měly rozporné výsledky), otázku kombinované léčby řešíme vždy individuálně.

Pokračování v příštím čísle.

LITERATURA

1. Mátl O, et al. Zpráva o stavu demence 2016. Česká alzheimerská společnost, o.p.s., ISBN 978-80-86541-50-1, 2016, Dostupný z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>.
2. Holmerová I, et al. Rizika a nevýhody podávání antipsychotik v dlouhodobé péči u pacientů s demencí. Psychiatr. praxi 2014; 15(2): 58–61.
3. Vyhnálek M, et al. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. Neurol. praxi 2011; 12(5): 352–358.
4. Sheardová K, et al. Doporučené postupy pro terapii Alzheimerovy nemoci a ostatních demencí. Neurol. pro praxi 2009; 10(1): 28–31.
5. Česká lékařnická komora. Poradenství a péče o pacienty s Alzheimerovou chorobou. [Online] [Cit. dne: 4.12.2017] Dostupný z: <https://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/Odborne-poradenstvi-v-lekarnach/Poradenstvi-a-pece-o-pacien>

ty-s%C2%A0Alzheimerovou-chor.aspx

6. Jiráček R. Alzheimerova choroba. In: Raboch et al. Doporučené postupy psychiatrické péče IV. Psychiatrická společnost ČLS JEP, 2014, ISBN 978-80-260-5792-5.
7. Press D, Alexander M. Treatment of dementia. Databáze UpToDate. [Online] [Cit. dne: 6.12.2017].
8. Press D, Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Databáze UpToDate. [Online] [Cit. dne: 4.12.2017].
9. Doody, et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2001; 58(3): 427–433.
10. Small, et al. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. Int J Clin Pract 2005; 59(4): 473–477.
11. Farlow, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in mo-

derate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. Clin Ther 2010; 32: 1234.

12. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Int J Clin Pract 2002; Suppl 127: 45–63.
13. Brunovsky M. Inhibitory cholinesteráz v léčbě Alzheimerovy nemoci. Neurol. pro praxi 2007; 2: 112–117.
14. Reisberg, et al. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol 2006; 63(1): 49–54.
15. Howard, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012; 366: 893–903.
16. Howard, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. Lancet Neurol 2015; 14(12): 1171–1181.