

# Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

par Stéphane Rioux

	Vrai	Faux
<input type="checkbox"/> L'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) dans le traitement de la démence sénile de type Alzheimer n'est pas convaincante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> La prescription des inhibiteurs de l'AChE devrait être l'apanage des spécialistes de la démence.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> La RAMQ accepte de payer ce médicament si le résultat du test de Folstein est inférieur à 20.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**J**USQU'À TOUT RÉCEMMENT (quelques années), le rôle des médicaments dans le traitement des patients atteints de démence se limitait à tenter de contrôler les troubles du comportement ou l'insomnie.

L'arrivée du donépézil (Aricept<sup>MC</sup>) a modifié considérablement le traitement de la démence sénile de type Alzheimer (DSTA). Plus récemment, deux autres médicaments se sont ajoutés à la classe des inhibiteurs de l'AChE. La rivastigmine (Exelon<sup>MD</sup>) est sur le marché depuis plus d'un an et, depuis septembre 2001, la galantamine (Reminyl<sup>MC</sup>) offre une troisième option thérapeutique.

## Sont-ils efficaces ?

Les patients souffrant de démence sénile de type Alzheimer ont un déficit d'acétylcholine au niveau cérébral, au même titre que le parkinsonien manque de dopamine. Les inhibiteurs de l'AChE rendent l'acétylcholine plus disponible dans la fente synaptique en retardant sa dégradation. Ils aident à contrôler les symptômes, mais ils seraient sans effet sur la neurodégénérescence et ainsi ne modifieraient pas la durée de la maladie. Avec l'arrivée des nouvelles molécules, il sera très intéressant de voir au cours des prochaines années si cette assertion ne sera pas modifiée.

Tous s'entendent pour dire que les inhibiteurs de l'AChE

ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la DSTA de légère à modérée. Dans la littérature scientifique, de plus en plus de données semblent montrer que cette classe de médicaments a une certaine efficacité contre d'autres types de démences, dont la démence à corps de Lewy. Pour les démences de type vasculaire, les données sont peu nombreuses, ce qui ne permet pas, du moins pour le moment, d'utiliser les inhibiteurs de l'AChE sur une grande échelle. Par contre, pour la démence à corps de Lewy, ils apparaissent très efficaces. Il ne faut pas perdre de vue qu'un patient peut souffrir de démence de type mixte (vasculaire et dégénérative, par exemple), et que les inhibiteurs de l'AChE ont alors plus de chances d'être efficaces que s'il s'agissait d'une démence purement vasculaire, bien qu'il n'existe pas de données probantes sur leur efficacité dans les cas de démence mixte.

La plupart des études sont de courte durée (moins d'un an), mais nous avons maintenant les résultats d'études de

**Tous s'entendent pour dire que les inhibiteurs de l'AChE ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la maladie d'Alzheimer de légère à modérée.**

## R E P È R E

Le Dr Stéphane Rioux, B. Pharm., omnipraticien, exerce à l'Hôpital Laval, à Québec.

## T A B L E A U I

### Échelles standardisées pour l'évaluation et le suivi de la DSTA

#### Pour vérifier l'atteinte cognitive

- ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Subscale*), qui varie de 0 à 70, 0 indiquant aucune atteinte
- MMSE (*Mini Mental State Examination*), échelle variant de 0 à 30

#### Pour évaluer l'atteinte fonctionnelle

- PDS (*Progressive Deterioration Scale*), variant de 0 à 100
- ADCS/ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory*), échelle de 0 à 78

#### Pour évaluer les troubles du comportement

- NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), 0 à 120

#### Pour évaluer l'amélioration clinique

- CGIC (*Clinical Global Impression of Change Scale*)
- CIBIC et CIBIC-Plus (*Clinician Interview-Based Impression of Change*)

90

plus de trois ans de suivi avec le donépézil (Aricept<sup>MC</sup>), dont l'étude Open Label Multicenter. Les essais thérapeutiques ont statistiquement prouvé que les inhibiteurs de l'AChE amélioraient les scores de la plupart des patients sur différentes échelles (*tableau I*), notamment celles servant à évaluer la cognition, la capacité fonctionnelle, le changement global et le comportement. De plus, des données récentes tendent à montrer que la prise d'inhibiteurs de l'AChE retarderait le placement en établissement de plus d'un an et qu'il est avantageux d'amorcer le traitement le plus tôt possible. Le maintien de l'autonomie est un argument majeur en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de l'AChE, plus que le maintien des fonctions cognitives, plus difficile à observer cliniquement et sans répercussions cliniques significatives.

L'efficacité de ces médicaments dans les stades avancés

de démence fait l'objet d'une controverse, et leur utilité pour les patients vivant dans les centres hospitaliers de soins de longue durée (CHSLD) reste à prouver. Des études sont en cours, et elles nous permettront de mieux juger de la pertinence de ces médicaments dans les stades plus avancés de démence.

De plus en plus de cliniciens prescrivent à l'occasion des inhibiteurs de l'AChE pour tenter de mieux contrôler les troubles du comportement lorsque les neuroleptiques ou d'autres classes de médicaments ne sont pas efficaces ou provoquent trop d'effets secondaires. **Cette indication n'est par contre pas encore officiellement acceptée.** La décision reste à l'appréciation du médecin traitant, en accord avec l'équipe soignante et la famille, en tenant compte des ressources disponibles.

### Effets secondaires

Les trois médicaments présentement sur le marché partagent pratiquement les mêmes contre-indications. Leurs effets secondaires (surtout gastro-intestinaux) sont très fréquents, surtout à la phase d'ajustement de la posologie (soit à chaque augmentation de dose) et doivent être pris en considération avant d'amorcer le traitement (*tableaux II et III*). Les doses doivent être augmentées graduellement, particulièrement pour la rivastigmine et la galantamine (*tableau IV*). Il vaut la peine d'essayer de se rendre aux doses supérieures, puisque les bénéfices sur les plans cognitif et fonctionnel sont habituellement liés à la dose.

### Qui peut décider de prescrire ces médicaments ?

Contrairement à certaines croyances, il n'est pas obligatoire d'être un spécialiste de la démence pour entreprendre un traitement antidémence.

Il n'est pas dangereux de prescrire ce médicament à un patient dont vous n'êtes pas sûr à cent pour cent du diagnostic (type de démence). Étant donné la prévalence de la DSTA, si votre patient souffre de démence, il y a près de 8 chances sur 10 qu'il s'agisse d'une DSTA ou d'une démence mixte. Si vous connaissez les contre-indications et les principaux effets secondaires et que vous pouvez suivre

**L'efficacité des inhibiteurs de l'AChE dans les stades avancés de démence fait l'objet d'une controverse, et leur utilité pour les patients vivant dans les CHSLD reste à prouver. Des études sont en cours, et elles nous permettront de mieux juger de la pertinence de ces médicaments dans les stades plus avancés de démence.**

R E P È R E

votre patient, vous pouvez tenter un essai avec un inhibiteur de l'ACHé (en accord avec votre patient, bien sûr).

Notons qu'il est important d'informer le patient et ses proches du diagnostic de DSTA avant de prescrire ces médicaments, puisque le diagnostic apparaît souvent sur le contenant ou les informations écrites qui l'accompagnent.

### Évaluation initiale

Ces médicaments doivent être réservés aux patients souffrant de démence dégénérative. Dans le cas d'une démence mixte, le médecin doit faire preuve de jugement et donner le bénéfice du doute au patient.

L'évaluation initiale exige une bonne connaissance des antécédents du patient : troubles cardiaques (arythmie, bloc auriculoventriculaire), maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie peptique active, épilepsie, troubles génito-urinaires (miction impérieuse, par exemple) et indice de masse corporelle bas. Ces problèmes de santé ne sont pas des contre-indications absolues, mais ils risquent d'augmenter les effets secondaires et doivent être pris en considération. Par contre, en présence d'un bloc auriculoventriculaire (AV) du deuxième ou du troisième degré, il n'est pas conseillé d'entreprendre un traitement, sauf bien sûr si le patient porte un cardiostimulateur implanté. Le bloc AV du premier degré ou le bloc de branche droit ne sont pas des contre-indications, mais il serait prudent de procéder à un contrôle électrocardiographique après quelques semaines de traitement pour s'assurer que le bloc AV ne se transforme pas en bloc AV de haut degré. Les pa-

tients ayant un bloc de branche gauche avaient été exclus des études, et l'on se doit de rester prudent et d'assurer un suivi plus régulier après l'instauration de la thérapie. Il en est de même pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Le potentiel d'effets secondaires sur le plan cardiaque serait dû aux effets vagotoniques.

Une anamnèse complète, un examen clinique permettant d'exclure les problèmes mentionnés ci-dessus ainsi qu'un électrocardiogramme sont recommandés. Les problèmes médicaux concomitants doivent être traités, et on doit faire le ménage dans les médicaments (particulièrement les

T A B L E A U II

### Effets secondaires des inhibiteurs de l'ACHé en phase d'ajustement de la posologie

Effets secondaires	Aricept <sup>MC</sup> (donépézil)	Exelon <sup>MD</sup> (rivastigmine)	Reminyl <sup>MC</sup> (galantamine)
Nausées	11 %	15 à 40 %	5 à 13 %
Vomissements	5 %	5 à 23 %	1 à 6 %
Perte de poids	? %	? %	7 %
Anorexie	3 %	5 à 13 %	2 à 5 %
Diarrhée	9 à 10 %	8 à 16 %	4 à 9 %

T A B L E A U III

### Effets secondaires des inhibiteurs de l'ACHé en phase d'entretien

Effets secondaires	Aricept <sup>MC</sup> (donépézil)	Exelon <sup>MD</sup> (rivastigmine)	Reminyl <sup>MC</sup> (galantamine)
Nausées	6 à 11 %	8 à 15 %	2 à 4 %
Vomissements	5 %	5 à 14 %	0 à 3 %
Perte de poids	3 %	2 %	?
Anorexie	3 à 4 %	2 à 4 %	2 à 5 %

**Contrairement à certaines croyances, il n'est pas obligatoire d'être un spécialiste de la démence pour entreprendre un traitement antidémence.**

**L'évaluation initiale exige une bonne connaissance des antécédents du patient : troubles cardiaques (arythmie, bloc auriculoventriculaire), maladie pulmonaire obstructive chronique, maladie peptique active, épilepsie, troubles génito-urinaires (miction impérieuse, par exemple) et indice de masse corporelle bas.**

## T A B L E A U IV

### Posologies initiales et rythme d'augmentation des doses des inhibiteurs de l'ACHé

<b>Aricept<sup>MC</sup></b> (donépézil)	5 mg <i>die</i> pour 2 à 4 semaines 10 mg <i>die</i> par la suite
<b>Exelon<sup>MD</sup></b> (rivastigmine)	1,5 mg b.i.d. pour 4 semaines 3,0 mg b.i.d. pour 4 semaines 4,5 mg b.i.d. pour 4 semaines 6,0 mg b.i.d. par la suite si cette dose est tolérée
<b>Reminyl<sup>MC</sup></b> (galantamine)	4,0 mg b.i.d. pour 4 semaines 8,0 mg b.i.d. pour 4 semaines 12 mg b.i.d. s'il y a lieu

médicaments anticholinergiques).

De plus, les patients et leurs proches doivent être mis au courant des principaux effets secondaires, sans quoi l'observance chutera en proportion inverse du nombre de retours d'appels que vous aurez à faire !

Ces médicaments sont encore des médicaments d'exception, et une nouvelle demande doit être soumise tous les six mois. L'évaluation initiale doit donc comprendre un test de Folstein (MMSE), qui devra par la suite être répété tous les six mois. Pour que la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) accepte de payer le médicament, le résultat du test de Folstein doit se situer entre 10 et 26 et ne doit pas descendre de plus de deux points tous les six mois.

#### Consultations de contrôle

Il faudra réévaluer le patient quelques semaines après le début du traitement pour vérifier les principaux effets secondaires et ajuster la posologie en conséquence. Ensuite, si tout va bien, une consultation tous les trois mois serait

raisonnable. Si le patient encourt plus de risques de subir des effets secondaires, il faudra alors faire un suivi plus rapproché.

Le test de Folstein doit être repris tous les six mois, de même que les autres éléments requis pour la demande de renouvellement d'un médicament d'exception. La famille fait partie intégrante du suivi, et les aidants naturels sont souvent les seuls à pouvoir vous donner l'heure juste sur les effets secondaires ou les améliorations obtenues en cours de traitement.

S'il n'y a aucune amélioration objective ou subjective après trois mois aux doses maximales tolérées, on arrête le traitement. Si le patient tolérait bien le médicament, on peut alors du jour au lendemain prescrire un deuxième inhibiteur de l'ACHé en commençant aux doses initiales. Par contre, si le patient avait beaucoup d'effets secondaires, il est préférable de cesser tout traitement médicamenteux pendant une ou deux semaines avant d'en entreprendre un autre.

Même lorsque le médicament ne semble pas efficace, il arrive que l'on note à l'arrêt une détérioration importante. On peut alors conclure que le médicament était utile, et une reprise du traitement peut être envisageable.

La prise d'inhibiteurs de l'ACHé doit être arrêtée deux semaines avant une chirurgie nécessitant une anesthésie générale, car ils augmentent la durée de l'effet des curares sur la relaxation musculaire.

#### Quand faut-il arrêter ?

- Si les effets secondaires persistent ou nuisent à la qualité de vie du patient ou de ses proches (c'est un traitement symptomatique).
- Si les fonctions cognitives ou les capacités fonctionnelles ne s'améliorent pas de façon significative (à vérifier avec les aidants naturels).
- Si les critères de la RAMQ ne sont pas satisfaits et que le patient ne peut payer le médicament.
- S'il y a une interaction médicamenteuse cliniquement significative avec un médicament jugé essentiel pour le patient.

**Pour que la RAMQ accepte de payer le médicament, le résultat du test de Folstein doit se situer entre 10 et 26 et ne doit pas descendre de plus de deux points tous les six mois.**

**S'il n'y a aucune amélioration objective ou subjective après trois mois aux doses maximales tolérées, on arrête le traitement.**

- Si apparaît en cours de traitement un problème médical ou psychosocial devenant une contre-indication au traitement (un bloc AV de haut degré, par exemple).
- Si la maladie progresse rapidement malgré le traitement, ou lorsque la démence devient grave (les bénéfices devenant beaucoup moins évidents).
- Si le patient est placé en établissement (jugement clinique).

### Que se passe-t-il à l'arrêt de la prise du médicament ?

Si le patient cesse de prendre le médicament, il retrouve la capacité cognitive, l'autonomie fonctionnelle et les troubles du comportement qu'il aurait eus sans médicament. Ce retour s'observe après quelques semaines d'arrêt seulement. S'il reprend le médicament, les résultats, pour la même dose d'entretien atteinte, sont souvent en deçà du niveau fonctionnel antérieur, comme si chaque pause amenait le patient un niveau plus bas. Les familles doivent être informées de ces constatations quand il faut décider de poursuivre ou de cesser la prise du médicament.

De plus, lorsque le patient reprend le médicament, il faut recommencer aux doses initiales et augmenter de nouveau la dose progressivement. Cela semble être particulièrement important pour l'Exelon<sup>MD</sup>. La compagnie qui le commercialise a d'ailleurs émis un communiqué à ce sujet.

Il devient donc de plus en plus évident que l'on doit éviter, dans la mesure du possible, de cesser la prise du médicament en cours de traitement. Les demandes de renouvellement de médicament d'exception doivent par conséquent être transmises à la RAMQ en temps utile.

### Les particularités de chaque médicament

#### Aricept<sup>MC</sup> (donépézil)

Premier arrivé sur le marché mondial, il nous apparaît être le premier choix.

Il est le seul de sa classe à avoir une posologie unquotidienne, et la dose est facile à ajuster (soit 5 mg comme dose initiale pour environ un mois et 10 mg par la suite). Nous possédons sur l'Aricept<sup>MC</sup> le plus de données scientifiques et le plus grand recul.

Il est métabolisé par le cytochrome P450 et peut donc interagir avec plusieurs autres médicaments. Il est par contre rare qu'il faille arrêter le traitement à cause d'une interaction médicamenteuse.

Les effets secondaires sont assez fréquents en phase initiale, mais restent habituellement prévisibles. Il est bien toléré en phase d'entretien, soit à la dose de 10 mg par jour.

#### Exelon<sup>MD</sup> (rivastigmine)

Deuxième entré sur le marché canadien, il est pris deux fois par jour mais n'est pas métabolisé par le cytochrome P450. Il serait donc potentiellement plus utile pour les patients prenant beaucoup d'autres médicaments métabolisés par ce cytochrome. Il inhiberait, en plus de l'AChE, la butyrylcholinestérase, qui serait théoriquement plus active dans la phase avancée de la DSTA. L'avantage clinique de cette particularité reste à démontrer.

Il serait peut-être un choix plus judicieux dans les cas de démence à corps de Lewy ou de démence vasculaire, car quelques études ont prouvé son utilité dans ces types particuliers de démence. Sa posologie est par contre plus difficile à ajuster (augmentation des doses toutes les quatre semaines), et il faut être patient avant d'obtenir l'effet maximal (quatre paliers, voir le *tableau IV*). L'amélioration des fonctions cognitives serait sensiblement plus élevée qu'avec l'Aricept<sup>MC</sup> lorsque la dose maximale est tolérée.

En phase d'ajustement de la posologie, les effets secondaires sont plus fréquents qu'avec l'Aricept<sup>MC</sup>, surtout sur le plan digestif (jusqu'à 40 % de nausées).

Les doses efficaces (phase d'entretien) sont de 4,5 à 6 mg deux fois par jour (*tableau IV*).

#### Reminyl<sup>MC</sup> (galantamine)

C'est un vieux médicament utilisé il y a plus de 40 ans dans le traitement de la myasthénie grave ! Mais pour le traitement de la DSTA, il est le dernier arrivé sur le marché canadien. Tout comme les deux précédents, il inhibe l'AChE, mais modulerait en plus les récepteurs nicotiques. Ce mécanisme d'action étant un peu différent, il y a là un fondement théorique permettant la substitution d'un inhibiteur à un autre en cas d'échec ou d'atténuation de l'effet. Encore une fois, la signification clinique réelle de cette différence n'est pas évidente.

Il se prend deux fois par jour tout comme l'Exelon<sup>MD</sup> et, comme ce dernier, la phase d'ajustement de la posologie est lente (augmentation des doses toutes les quatre semaines), mais comporte deux ou trois paliers (*tableau IV*) au lieu de quatre ! Les doses efficaces (doses d'entretien) sont de 8 et 12 mg deux fois par jour (*tableau IV*).

Il y a très peu de différences sur les plans fonctionnel et cognitif entre les doses de 8 mg deux fois par jour et de 12 mg deux fois par jour, mais les effets secondaires sont plus marqués avec la dose plus forte.

Nous disposons de moins d'études à long terme, mais

par contre, il possède un profil d'effets secondaires avantageux et se serait avéré particulièrement plus efficace pour atténuer ou prévenir l'apparition de certains troubles du comportement selon l'échelle NPI (qui évalue des symptômes tels que l'agitation, l'agressivité, le délire, etc.).

### Quelques mots sur...

**Le Ginkgo biloba.** La preuve de son efficacité clinique reste à faire. Chaque fois qu'il a fait l'objet d'études au devis robuste (double insu et randomisation), l'effet était comparable à celui du placebo. Nous ne pouvons donc le recommander.

**Le vaccin anti-amyloïde.** Une étude de phase II est en cours, mais il n'est pas sur le point d'être commercialisé. *In vivo*, les chercheurs ont noté, sur les souris, une diminution du nombre de plaques amyloïdes et même une régression des plaques chez celles qui étaient déjà atteintes. La preuve de son efficacité chez l'humain reste à faire.

**Les œstrogènes** pourraient peut-être prévenir ou ralentir la survenue de la maladie, mais les données sont contradictoires. Il n'est pas recommandé de les prescrire spécifiquement pour la prévention de la démence.

**La vitamine E** n'a pas fait la preuve de son pouvoir préventif, du moins à des doses tolérables et non toxiques.

**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).** Certaines données laissent croire que le taux de DSTA serait plus faible chez les patients qui prennent des AINS à long terme. Cette notion de protection relative devra faire l'objet d'une étude prospective pour isoler le ou les facteurs responsables de cette diminution. Des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase de type II à tropisme cérébral exclusif offrent une piste intéressante aux chercheurs. Il n'est pas recommandé de prendre les AINS présentement sur le marché pour prévenir la démence. ☞

**Date de réception :** 15 octobre 2001.

**Date d'acceptation :** 7 mars 2002.

**Mots clés :** démence, dégénérative, Alzheimer, inhibiteur de l'acétylcholinestérase, corps de Lewy, tests cognitifs, autonomie fonctionnelle, Folstein.

## Bibliographie

1. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD, for the Donepezil Study Group. Open-label multicenter, phase 3 extension study of the safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 427-33.
2. Mathews HP, Korbey J, Wilkinson DG, Rowden J. Donepezil in Alzheimer's disease: eighteen month results from Southampton memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 15 : 713-20.
3. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001 ; 61 : 41-52.

## S U M M A R Y

**Acetylcholinesterase inhibitor drugs.** The approach to the treatment of Alzheimer's dementia has been greatly modified by the acetylcholinesterase inhibitor drugs, first donepezil (Aricept®) and then rivastigmine (Exelon®) and galantamine (Reminyl®), and the ever-increasing number of demented people forces us to be familiar with their use.

All three drugs practically share the same contraindications. Their side effects are directly related to the increased amount of acetylcholine in the synaptic cleft, they are mainly gastrointestinal in nature, and tend to decrease over time with continued use of the drug.

All three medications slightly enhance cognitive performance in most patients, but it is mainly their effect on improving the patients' ability to perform activities of daily living that is remarkable. They are proven to help to delay placement in nursing home, and improve the quality of life for patients and their families. Those drugs nevertheless remain a purely symptomatic treatment, and do not seem to modify the course of the disease.

**Key words:** dementia, degenerative, Alzheimer, acetylcholinesterase inhibitor, Lewy bodies, cognitive tests, functional autonomy, Folstein.

4. Patterson C, Hogan DB. Brief review: rivastigmine, a second cholinesterase inhibitor. *Can J Neurol Sci* 2001 ; Suppl 1 : S122-3.
5. McKeith I, DelSer 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 : 2031-6.
6. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000 ; 44 : 236-41.
7. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999 ; 318 : 633-8.
8. Flicker L. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *BMJ* 1999 ; 318 : 615-6.
9. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur Neurol* 2000 ; 7 : 159-69.
10. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Leni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neurol* 2000 ; 10 : 195-203.
11. Rogers SL, Friedhoff LT. 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 Neurol* 1998 ; 8 : 67-75.
12. Grossberg GT, Stahelin HB, Messina JC, Anand R, Jeffrey V. Lack of adverse pharmacodynamic drug interactions with rivastigmine and twenty-two classes of medications. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 15 : 242-7.
13. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1515-21.