

D'INFORMACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA*Regió Sanitària***GIRONA****MONOGRAFIA****MALALTIA D'ALZHEIMER: QUÈ APORTEN ELS FÀRMACS INHIBIDORS DE L'ENZIM ACETILCOLINESTERASA?****Introducció**

L'envelliment progressiu de la població apareix unit a l'augment de la prevalença de malalties degeneratives del sistema nerviós central com les demències. La malaltia d'Alzheimer (MA), segons diferents estudis, representa un 50-60% de les demències senils¹. En l'àmbit mundial per a la població de 65 anys o més, l'MA té una prevalença del 0,7 al 3%² i als països occidentals, del 3 al 5%³.

La prevalença obtinguda en dos estudis realitzats a Girona l'any 1995, en una població rural de més de 64 anys, va ser del 5,74% i per a la de més de 69 anys, del 6,64%⁴.

L'MA és un trastorn neurodegeneratiu progressiu que es caracteritza pel deteriorament cognitiu global progressiu i alteracions del comportament. El dèficit cognitiu s'atribueix a la disminució dels nivells d'acetilcolina en diverses regions cerebrals, a causa del dèficit greu d'acetilcolinotransferasa, enzim responsable de la síntesi d'acetilcolina. Aquesta disfunció s'acompanya d'una pèrdua neuronal important en la regió basal del prosencèfal, i disminueix la innervació colinèrgica en les estructures corticals. També estan afectats altres sistemes de neurotransmissors, com la nora-drenalina, la serotonina i l'àcid gamma aminobutíric.

Hi ha un gran nombre d'estudis realitzats en animals i en humans que indiquen que l'acetilcolina té un paper específic important en els processos d'aprenentatge i de memòria i que la disminució d'aquest neurotransmissor està directament relacionada amb el deteriorament d'aquests processos⁵.

L'etiologia de l'MA no està del tot determinada, com tampoc no està determinat si es tracta d'una malaltia única o d'un

conjunt heterogeni de trastorns, encara que hi ha una àmplia documentació sobre els canvis neuropatològics que la caracteritzen. En les persones amb MA, s'observen dipòsits amiloides (plaques senils) en la zona cerebral, pèrdua de neurones principalment colinèrgiques i nusos fibril·lars intraneuronals anormals. Aquesta selectiva vulnerabilitat de les cèl·lules colinèrgiques basals podria estar relacionada amb la proteïna calbindin-D28k (CalB), que regula els valors de calci intracel·lular i que s'ha observat que disminueix selectivament amb l'edat⁶.

En estudis genètics en MA familiar, s'han trobat mutacions als cromosomes 1, 14 i 21. Aquests casos representen un petit percentatge en relació amb l'MA⁷. S'han identificat altres factors de risc potencial de patir l'MA, com són el sexe femení, els antecedents familiars de demència o síndrome de Down, i la presència de l'al·lel tipus 4 de l'apoproteïna E^{8,9}.

Els criteris diagnòstics són els acceptats per l'American Psychiatric Association (DMS), per al diagnòstic diferencial de demència, i pel National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS-ADRDA), per determinar el grau de probabilitat de patir l'MA.

En no existir indicadors biològics del grau d'afectació i progressió de l'MA, s'utilitzen, tant per al diagnòstic de la malaltia com per avaluar l'eficàcia clínica dels fàrmacs, diferents escales i bateries neuropsicològiques validades. Les més utilitzades són el Mini Mental Scale Examination (MMSE), que avalua els aspectes relacionats amb l'orientació i la memòria, la bateria Alzheimer's Disease

Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog), que mesura l'evolució cognitiva, i el Neuropsychiatric Inventory (NPI), per avaluar la funció no cognitiva (trastorns de conducta i patologia psiquiàtrica).

La Clinician's Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) valora l'estat funcional del pacient en les activitats de la vida diària.

Fàrmacs inhibidors de l'acetilcolinesterasa (AChE)

Els darrers estudis d'investigació sobre l'MA han establert que els agents colinèrgics com els inhibidors de l'AChE podrien millorar-ne els símptomes, ja que es basen en la **hipòtesi colinèrgica** de l'MA, que proposa que la pèrdua cognitiva associada a la malaltia està directament relacionada amb el descens de la neurotransmissió colinèrgica cortical, i que l'augment d'aquesta transmissió pot potenciar la funció cognitiva¹⁰.

Els inhibidors de l'AChE –tacrina, donepezil i rivastigmina– són actualment els únics medicaments aprovats per al tractament simptomàtic de l'MA lleu o moderada.

Tacrina

La tacrina (Cognex®) és un colinèrgic derivat de l'acridina, un potent inhibidor central reversible de l'acetilcolinesterasa (AChE) no competitiu. Va ser el primer fàrmac aprovat per al tractament simptomàtic de l'MA lleu o moderada.

L'absorció gastrointestinal és ràpida, però presenta un important efecte de primer pas. La biodisponibilitat és del 20 al 30% via oral. Els aliments redueixen aquesta biodisponibilitat en un 30-40%. La concentració plasmàtica màxima s'obté 1-2 hores després de l'administració. El volum de distribució és de 3,7-5 l/kg. Atrabessa la barrera hematoencefàlica, fins a concentracions al líquid cefaloraquídic equivalents al 75% de les sèriques. El grau d'unió a proteïnes plasmàtiques és del 55%. La metabolització es du a terme al fetge per mitjà del citocrom P 450, i dona lloc a metabòlits hidroxilats amb activitat biològica significativa. S'elimina per l'orina majoritàriament en forma de metabòlits. La semivida d'eliminació és de 2-4 h.

La dosi inicial de tractament és de 10 mg/6 h preferentment en els àpats, durant les primeres 6 setmanes. Posteriorment i, tenint en compte el seguiment de la funció hepàtica, es pot augmentar progressivament fins a obtenir-ne resposta clínica, en 40 mg cada 6 setmanes. La dosi màxima és 160 mg/dia. En insuficiència renal, no s'han de modificar les dosis.

DCI	Nom comercial	Presentacions		Dosi/dia	
Tacrina	Cognex®	10 mg	56 càpsules	Dosi inicial: 10 mg/6 h, durant 6 setmanes i augment progressiu, segons el seguiment de la funció hepàtica en 40 mg cada 6 setmanes fins a una dosi terapèutica eficaç usual de 160 mg/dia (40 mg/6 h).	
		20 mg	56 càpsules		
		30 mg	112 càpsules		
		40 mg	112 càpsules		
Donepezil	Aricept®	5 mg	28 comp. recobr.	Dosi inicial: 5 mg/24 h, durant un mes mínim. En funció de la resposta clínica, increment fins a 10 mg/24 h.	
		5 mg	50 comp. recobr.		
		10 mg	28 comp. recobr.		
		10 mg	50 comp. recobr.		
Rivastigmina	Exelon®	1,5 mg	28 càpsules	Dosi inicial: 1,5 mg/12 h i, segons la tolerabilitat, augment a 3 mg/12 h, 4,5 mg/12h i 6 mg/12 h, en intervals de dues setmanes com a mínim de tractament amb la dosi anterior ben tolerada.	
		1,5 mg	56 càpsules		
		Prometax®	1,5 mg		112 càpsules
			3 mg		28 càpsules
		3 mg	56 càpsules		
		3 mg	112 càpsules		
	4,5 mg	28 càpsules			
	4,5 mg	56 càpsules			
	4,5 mg	112 càpsules			
	6 mg	28 càpsules			
	6 mg	56 càpsules			
	6 mg	112 càpsules			
		10 mg/5 ml sol.	120 ml		

El control dels nivells de transaminases (especialment de la GPT) s'haurà de fer un cop al mes durant el primer trimestre i, posteriorment, cada 3 mesos. El tractament s'ha de suspendre si l'increment dels valors de les transaminases supera en tres vegades els valors màxims normals. La suspensió del tractament en pacients tractats amb dosis de 80 mg/dia o superiors pot provocar un efecte rebot pel que fa al deteriorament de la funció cognitiva.

En una revisió de la Cochrane¹² dels estudis publicats sobre l'eficàcia i seguretat de la tacrina enfront a placebo, s'observa la dificultat de treure resultats concloents sobre l'eficàcia de la tacrina, ja que el disseny dels estudis no ha estat estandarditzat. Es demostra una relació lineal dosi-resposta, però augmenten les reaccions adverses. Els efectes gastrointestinals juntament amb l'elevació de transaminases van ser la causa d'un elevat nombre d'abandonaments¹³. Quant a interaccions, la tacrina pot potenciar la toxicitat de fàrmacs colinèrgics (betanecol, etc.), de la teofil·lina i del suxametoní.

Els efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals com nàusees, vòmits i diarrees (53%), seguits dels neurològics com mareig, confusió, atàxia, insomni, somnolència i agitació (20%)¹⁴. La reacció adversa més important de la tacrina és l'hepatotoxicitat, com es desprèn d'un estudi realitzat a partir de les dades de 6 assaigs clínics que inclouen un total de 2.446 pacients, amb un període mitjà d'exposició al fàrmac de dos a tres mesos, en què el 49% dels pacients presenta augment de GPT, i aquest és tres vegades superior al valor normal en el 25% dels pacients¹⁵.

En un altre assaig clínic amb 2.706 pacients, el 15% va experimentar algun efecte advers greu, el 17% va abandonar el tractament per reacció adversa i el 50% presentava augment de les transaminases¹⁶.

La tacrina està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica, icterícia o altres alteracions hepàtiques actives.

En resum, la tacrina representa la primera generació d'ICO (inhibidor de l'acetilcolinesterasa), amb la indicació de tractament simptomàtic de l'MA lleu o moderada. Inicialment, va ser considerada com una novetat en la terapèutica de l'MA, ja que presenta eficàcia clínica enfront de placebo, malgrat que no modifiqui el curs de la malaltia¹⁷. Actualment, amb l'aparició de la segona generació d'ICO, se n'ha restringit molt la utilització, a causa de la poca tolerabilitat dels pacients, a la necessitat de monitoratge d'enzims hepàtics i per la seva vida mitjana-curta, que obliga a administrar el fàrmac quatre vegades al dia.

Donepezil

El clorhidrat de donepezil (Aricept®) és un derivat piperidínic, inhibidor central reversible, selectiu i no competitiu

de l'acetilcolinesterasa. És un inhidor més potent de l'AChE que de la butirilcolinesterasa, enzim que es troba principalment fora del sistema nerviós central. Aquesta selectiva actuació en l'AChE cerebral fa que el donepezil sigui més ben tolerat que la tacrina¹⁸. És el segon fàrmac comercialitzat amb la indicació per al tractament simptomàtic de l'MA lleu o moderada. Està disponible en comprimits de 5 mg i de 10 mg. S'absorbeix bé per via oral, la seva biodisponibilitat és del 100% i, a diferència de la tacrina, no s'altera per la presència d'aliments¹⁹.

La concentració plasmàtica màxima s'obté 3-4 hores després de l'administració oral del fàrmac. L'estat estacionari s'obté en 15 dies. El grau d'unió a proteïnes plasmàtiques és del 95%. El metabolisme és hepàtic per mitjà del citocrom P 450. El 57% s'elimina per l'orina, el 17% inalterat, i el 14,5% per la femta. La vida mitjana d'eliminació és d'un 70 hores, la qual cosa permet una sola administració diària.

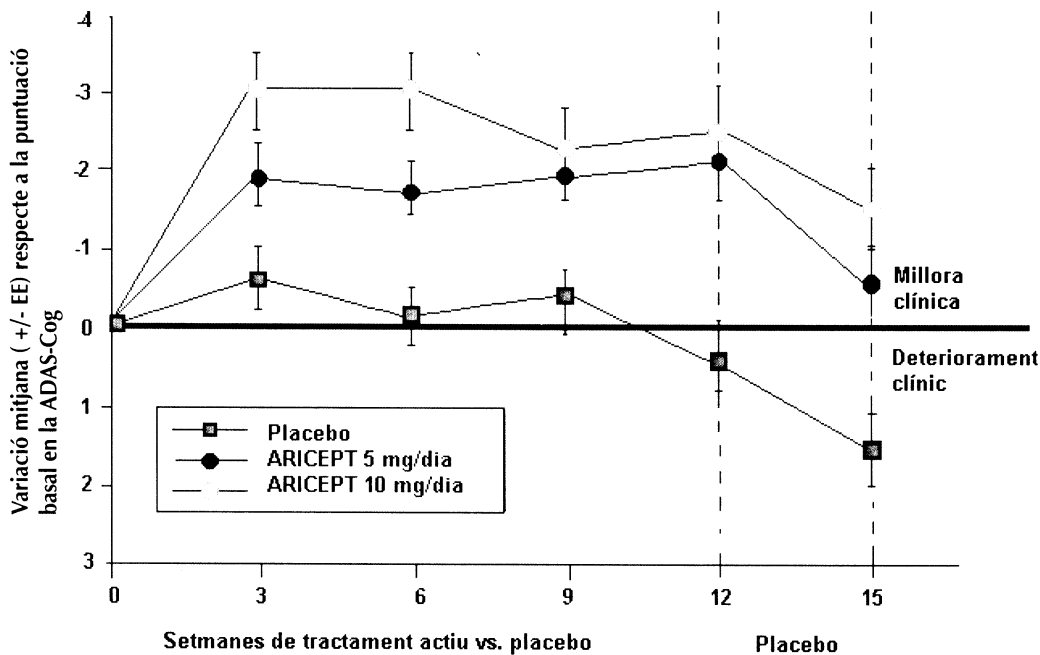
La dosi inicial és de 5 mg/24 h el primer mes. En funció de la resposta clínica, es pot augmentar la dosi fins a 10 mg/24 h. No cal modificar les dosis en insuficiència renal o hepàtica moderada.

No interacciona amb teofil·lina, warfarina, cimetidina ni digoxina. Els efectes adversos més freqüents són lleus i transitoris, majoritàriament de tipus gastrointestinal. A diferència de la tacrina, de moment no s'ha descrit cap cas d'hepatotoxicitat. L'eficàcia clínica del donepezil en el tractament de l'MA s'ha demostrat en diversos assaigs revisats per la Cochrane¹². En un primer estudi multicèntric realitzat en 24 centres i 473 pacients de més de 50 anys, diagnosticats d'MA, que es van incloure en dos grups de tractament, un amb placebo i l'altre amb donepezil a dosis de 5 o 10 mg, a les 12 setmanes de tractament, els resultats van mostrar una millora estadísticament significativa de la funció cognitiva en els pacients tractats amb donepezil, avaluada amb l'escala ADAS-Cog ($p < 0,0001$), que es va mantenir durant tot el temps de tractament actiu²⁰ (fig. 1). També va millorar de forma estadísticament significativa l'estat funcional dels pacients determinat mitjançant l'escala CIBIC-Plus²¹.

En un segon estudi en fase III a doble cec, controlat amb placebo, de 24 setmanes de durada, en què s'avaluava l'eficàcia i seguretat de les dosis de donepezil de 5 i 10 mg, el resultat mostra l'efecte beneficiós de donepezil similar als obtinguts en l'estudi de 12 setmanes de tractament tant amb 5 com amb 10 mg/dia. Al final de les 24 setmanes de tractament s'observa una millora estadísticament significativa de les puntuacions de l'ADAS-Cog ($p < 0,0001$) respecte de la situació basal²².

En un altre estudi a llarg termini, de més de dos anys de durada, en què van participar 133 pacients, el tractament amb 5 o 10 mg de donepezil/dia es va associar amb una puntuació en l'ADAS-Cog de 4 punts per sobre del que s'esperava en pacients no tractats amb MA lleu o moderada.

Figura 1. Evolució de la puntuació basal en l'escala ADAS-Cog durant 15 setmanes



Reproducció de gràfic publicat al *Dementia Geriatric Cognitive Disorders* 1999; 10: 237-244

Els efectes beneficiosos del donepezil desapareixen de forma gradual en suspendre el tractament, però no s'han observat efectes rebot si el tractament se suspèn de forma brusca²³. Aquestes dades indiquen que el donepezil pot retardar la progressió dels símptomes de l'MA però no altera el procés fisiopatològic degeneratiu.

En resum, el donepezil és més ben tolerat que la tacrina, amb l'avantatge d'una vida mitjana més llarga, la qual cosa permet una sola administració diària.

Rivastigmina

La rivastigmina (Exelon® i Prometax®) és un colinèrgic inhibidor pseudoreversible de l'AChE, de tipus carbamat. Actua en l'escorça cerebral i l'hipocamp i té una acció selectiva en la G1, forma globular de l'AChE que augmenta en la zona cerebral en l'MA. Presenta inhibició mínima de l'AChE perifèrica. Està comercialitzat amb la indicació pel tractament simptomàtic de l'MA lleu o moderada. Es troba disponible en comprimits d'1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg i 6 mg.

L'absorció oral de rivastigmina és ràpida amb una T_{màx}. de 0,8 a 1,1 hores. Es recomana administrar-la en presència d'aliments. La biodisponibilitat augmenta amb la dosi.

En un estudi realitzat amb diferents dosis de rivastigmina, la biodisponibilitat va ser del 3% amb 1 mg, de l'11% amb 2,5 mg i del 35,5% amb 3 mg²⁴, la qual cosa suggereix un metabolisme de primer pas saturable.

La unió a proteïnes plasmàtiques és baixa, al voltant del

40%. La via d'eliminació més important és la renal. La semivida plasmàtica és d'1 a 2 hores. La variabilitat intraindividual dels paràmetres farmacocinètics és del 20%²⁴. La dosi inicial recomanada és d'1,5 mg dues vegades al dia durant dues setmanes, després de les quals depenent de la tolerabilitat, es podrà augmentar fins a 3 mg, també un mínim de 2 setmanes, per augmentar posteriorment a 4,5 o a 6 mg dues vegades al dia, sempre amb un mínim de dues setmanes en cada nivell de dosificació.

Els assaigs clínics confirmen que les dosis de rivastigmina de més de 6 mg produeixen majors beneficis terapèutics en les tres àrees: cognitiva, funció global i activitats de la vida diària. Per tant, s'ha de fer un ajustament individualitzat de la posologia fins a la dosi màxima recomanada de 6 mg dues vegades al dia²⁴. En insuficiència renal o hepàtica moderada, no cal una modificació de les dosis. Els efectes adversos de la rivastigmina són de tipus colinèrgic i, com amb el donepezil, no s'han descrit efectes hepatotòxics. En un estudi de 235 pacients durant 26 setmanes amb 12 mg/dia de rivastigmina, es van observar menys del 20% de reaccions adverses: nàusees (20%), vòmits (16%), mareig (14%) i dispèpsia (15%)²⁵. El metabolisme i l'eliminació són quasi independents dels enzims microsomals hepàtics i el fet que la rivastigmina té poca unió a proteïnes plasmàtiques fa que sigui poc probable que es produeixin interaccions significatives amb altres medicaments²⁶.

Els estudis d'eficàcia clínica de rivastigmina s'han fet seguint el disseny d'estudi del programa ADENA, un disseny que estableix un patró mundial, per tal d'homogeneïtzar les mostres de pacients amb MA i

normalitzar l'estudi dels investigadors. Aquest programa estableix un precedent per als futurs assaigs de fàrmacs per a l'MA. Les variables d'eficàcia en tots els estudis del programa ADENA es van mesurar amb ADAS-Cog i CIBIC-plus²⁷. En un estudi de 6 mesos de durada de 699 pacients amb dosis d'1-4 mg/dia i de 6-12 mg/dia de rivastigmina enfront de placebo, es van observar beneficis terapèutics estadísticament significatius²⁸. A més, es constata una relació dosi-resposta¹². En l'extensió del mateix estudi en fase oberta fins a 12 mesos de durada, es demostra que la rivastigmina va tenir un efecte beneficiós sobre la funció cognitiva, sobretot en el grup tractat amb la dosi òptima de 6-12 mg (fig. 2).

En resum, la rivastigmina presenta un perfil d'eficàcia i seguretat molt semblant al donepezil, malgrat que en les últimes revisions de Cochrane no s'inclouen estudis comparatius entre ells.

Conclusions

Els inhibidors de l'acetilcolinesterasa han representat un avenç important en el tractament dels efectes simptomàtics de l'MA lleu o moderada, encara que no milloren significativament el procés fisiopatològic degeneratiu.

No hi ha estudis comparatius d'eficàcia i seguretat entre els inhibidors de l'acetilcolinesterasa per al tractament de l'MA lleu o moderada que permetin definir quin és l'ICO d'elecció, si bé la utilització de la tacrina ha disminuït pels seus efectes hepatotòxics i per la baixa tolerabilitat que presenta.

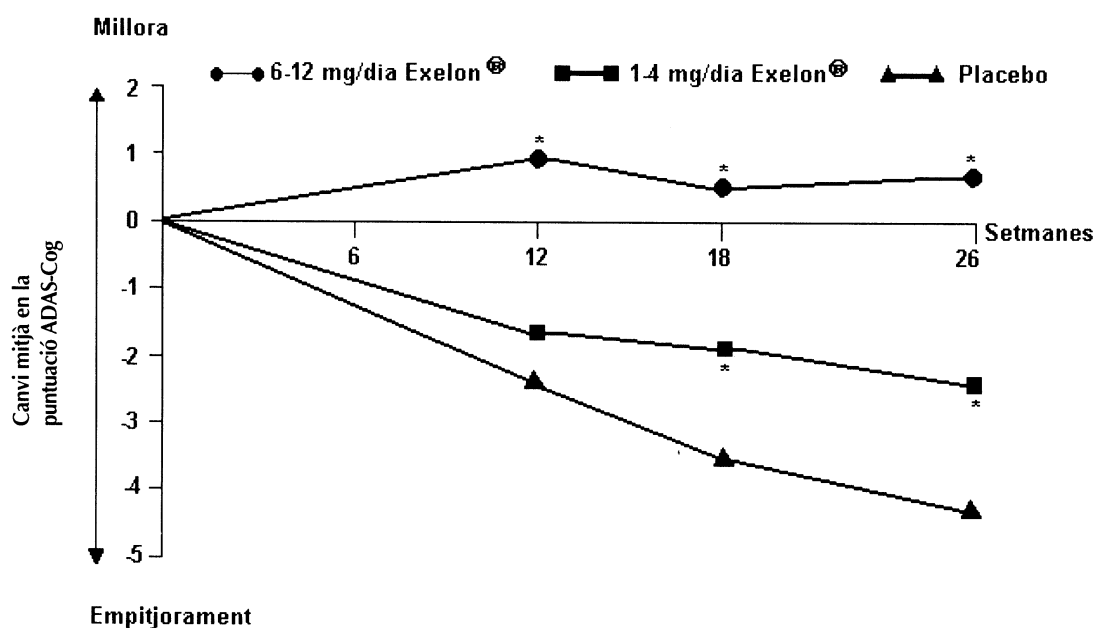
Cal que es desenvolupin nous mètodes d'avaluació per determinar l'eficàcia dels fàrmacs en el tractament de l'MA, com també cal avançar en els mètodes de diagnòstic de la malaltia per poder actuar en fases incipients. El desenvolupament de nous fàrmacs s'hauria de dirigir a més d'augmentar la transmissió colinèrgica cap a la reestructuració del teixit neuronal.

Circuit d'autorització, prescripció i dispensació dels tractaments a càrrec de l'SCS²⁹

L'any 1997 es va crear a Catalunya el Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de l'MA, per tal d'establir criteris de racionalització amb l'objectiu d'obtenir una màxima eficiència i equitat en el tractament farmacològic de la malaltia. Les instruccions 07/97 (derogada) i, posteriorment, la 07/99 de l'SCS, estableixen el procediment per a la sol·licitud, l'autorització, la prescripció, la dispensació i el seguiment dels tractaments farmacològics de l'MA amb medicaments que tinguin aquesta indicació terapèutica a càrrec de l'SCS.

Els pacients diagnosticats d'MA que necessitin tractament farmacològic a càrrec de l'SCS han de ser atesos en els centres, serveis i establiments sanitaris contractats per l'SCS. Per a la prescripció, cal que un metge especialista, amb experiència en el diagnòstic i seguiment de pacients que pateixen l'MA, hagi presentat una sol·licitud d'autorització o de renovació de tractament, que el Consell Assessor sobre l'MA l'hagi avaluat i que el director de l'Àrea Sanitària de l'SCS l'hagi autoritzat.

Figura 2. Canvi mitjà en l'escala ADAS-Cog respecte als valors basals en els grups de rivastigmina i placebo



Reproducció del gràfic publicat al British Medical Journal, 1999; 318: 633-638

En el cas que el metge d'atenció primària intervingui en el seguiment del pacient, cal que hi hagi una bona coordinació amb el metge especialista responsable del tractament, per tal de facilitar la prescripció del medicament i el seguiment del pacient durant el període autoritzat.

Emília de Puig de Cabrera, Dolors Malla Canet.
Servei de Farmàcia, Hospital Santa Caterina, IAS.

Bibliografia

- 1 Larson DE, ed. Mayo Clinic Family Health book. New York, NY: William Morrow and Co, 1990; 516-518.
- 2 Pocock SJ. Clinical Trials. A practical approach John Wiley and son, New York 1983.
- 3 Pilgum AJ. Lessons Learned from clinical development of sumatriptan. En: Olesen J, Tfelt-Hansen (de.). Headache treatment: trial methodology and new drugs. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997; 119-124.
- 4 López Pousa S, Llinás J, Vilalta J, Lozano R. The prevalence of dementia in Girona. A pilot Study. Neurologia 1995; 5: 189-193.
- 5 Holtum JR, Gershon S. The cholinergic model of dementia, Alzheimer Type: progression from the unitary transmitter concept. Dementia 1992; 3: 174-185.
- 6 Greula C, Shatz CR, Mesulam MM. Differential localization of NADPH-Diaphrase and calbindin-D28k within the cholinergic neurons of the basal forebrain, striatum and brainstem in the rat, monkey, baboon and human. Neuroscience 1993; 54: 461-476.
- 7 Tanzi R, Gaston S, Bush A et al. Genetic heterogeneity of gene defects responsible for familial Alzheimer disease. Genetica 1993; 91: 255-263.
- 8 Green RC. Alzheimer's disease and other dementing disorders in adults. A: Joynt RJ, de. Clinical Neurology. Filadèlfia, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1995; 1-84.
- 9 Blass JP, Poirier J. Pathophysiology of the Alzheimer syndrome. A: Gauthier S, de. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1996; 17-31.
- 10 Holtum J.R, Gershon S. The Cholinergic model of dementia, Alzheimer type: progression from the unitary transmitter concept. Dementia 1992; 3: 174-185.
- 11 Sitar DS et al. Bioavailability and pharmacokinetic disposition of tacrine HCL in elderly patients with Alzheimer's disease, Clin PHARMACOL ther 1995; 57: 198.
- 12 The Cochrane Library-1999 Issue 3 page 11.
- 13 Margaret J, Knapp P, David S, Knopman MD, Paul R, Solomon PhD, William Wpendiebury, MD, Charles S PhD, Stephen I, Gracon DVM para el Tacrine Study Group. Ensayo controlado y aleatorio de 30 semanas de duración sobre administración de dosis elevadas de tacrina a pacientes con enfermedad de Alzheimer, 1994.
- 14 Physicians' Desk Reference 1999; 2277.
- 15 Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 992-8.
- 16 Nordberg A, Svensson AI. Cholinesterase inhibitors in the treatment of alzheimer's disease. A comparison of tolerability and pharmacology, drug safety 1998; 19: 465-80.
- 17 Krall WJ et al. Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for alzheimer disease. An pharmacother 1999; 33: 441-50.
- 18 Yamanishi Y, Ogura H, Kosasa T. Inhibitory action of E2020, a novel acetylcholinesterase inhibitor, on cholinesterase in aged rats. Eur J Pharmacol 1990; 183: 1935.
- 19 Nihara M, Ohnishi A, Tomono Y et al. Pharmacokinetics of E2020, a new compound for alzheimer's disease, in healthy male volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993; 31(5): 223-9.
- 20 Rogers SL, Farlow MR, Mohs RC et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with alzheimer's disease. Neurology 1998; 136-45.
- 21 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs RC et al. Donepezil HCL improves cognitive and global function in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease, 1996.
- 22 Rogers SL, Friedhoff LT et al. The effects of Donepezil in Alzheimer disease-Results from a multinational Trial Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 1999; 10: 237-244.
- 23 Esai América Inc, Teaneck, NJ.
- 24 Anand, R et al. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon in Alzheimer's disease: an overview. J Drug Dev Clin Pract 1996; 8: 109-16.
- 25 Spencer CS, Noble S. Rivastigmine: review of its use in Alzheimer's disease. Drugs & Aging 1998; 13: 391-411.
- 26 Enz, A et al. Brain selective inhibition of acetyl Cholinesterase: A novel approach to therapy for Alzheimer's disease, 1993.
- 27 Anand R, Gharabawi G. Clinical development of exelon: the ADENA program. J Drug Dev Clin Pract 1996; 9-14.
- 28 Integrated Clinical and Statistical Study Report. ENA-B303-E-00. Novartis Pharmaceuticals Corporation, 1997.
- 29 Instrucció 07/99. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut. 1999.

Edició

Regió Sanitària Girona

Direcció

Joaquim Casanovas i Lax

Consell de Redacció

Carme Adalid i Villar
Xavier Anguera i Cugat
Maria Teresa Butià i Agustí
Fina Camós i Ramió
Carme de Castro i Vila
Maria Teresa Faixedas i Brunsoms
Maria Montserrat Gorgot i Izquierdo
Toni Guerrero Guerrero
Xavier Pérez Berruezo
Emília de Puig de Cabrera
Anna M. Roig i Castella
Maria Àngels Sieira i Ribot

Coordinació

Maria Teresa Faixedas i Brunsoms

Assessorament lingüístic

Rosa Anna Corbinos i Paris

Compaginació

Mireya Murillo Argüelles

Impressió

Indústries Gràfiques Costa, SL

©Generalitat de Catalunya

Departament de Sanitat
i Seguretat Social
Servei Català de la Salut

Títol abreviat

Butll. inf. farmacoter. Reg. Sanit. Girona

Tiratge: 1.200 exemplars

Dipòsit legal: GI-322/95

ISSN 1135-1160

El Butlletí d'Informació Farmacoterapèutica de la Regió Sanitària Girona s'adreça als professionals de la Regió per tal d'informar-los i promoure la utilització racional dels medicaments.

El Butlletí publicarà treballs sobre temes d'utilització de medicaments. Els articles han de tenir una extensió màxima de quatre fulls DIN A4, mecanografiats a doble espai, de 35 línies; s'admeten fins a tres figures o taules.

El Butlletí es reserva el dret de no acceptar els originals que no es considerin apropiats, i de proposar-hi modificacions quan es cregui necessari.

El Consell de Redacció no participa necessàriament de les opinions manifestades en els articles publicats, la responsabilitat dels quals correspon exclusivament als seus autors.

Per a més informació, podeu adreçar-vos al Consell de Redacció del Butlletí:

Regió Sanitària Girona

Carrer del Sol, 15

17004 Girona

Tel.: 972 20 00 44

Fax: 972 20 38 66

a/e mfaixedas@rsgir.scs.es

a/e mmurillo@rsgir.scs.es

