



## PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO

### Terapias farmacológicas

Enrique Arriola Manchola\* y Javier Álaba Trueba

Unidad de Memoria y Alzheimer (UMA), Matia Fundazioa, San Sebastián, España

#### Palabras clave:

Alzheimer  
Inhibidores de la acetilcolinesterasa  
Memantina  
Souvenaid  
Ginkgo biloba

#### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es un proceso degenerativo e inflamatorio crónico que conduce a una disfunción sináptica y a la muerte neuronal. Se realiza una revisión sobre las alternativas terapéuticas farmacológicas: los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la memantina, un suplemento alimenticio: Souvenaid y la *Ginkgo biloba*. Se hace un especial hincapié en la *Ginkgo biloba* dadas las controversias sobre su uso y la aprobación por parte de la European Medicines Agency.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Pharmacological treatment

#### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a chronic degenerative and inflammatory process leading to synaptic dysfunction and neuronal death. A review about the pharmacological treatment alternatives is made: acetylcholinesterase inhibitors (AChEI), a nutritional supplement (Souvenaid) and *Ginkgo biloba*. A special emphasis on *Ginkgo biloba* due to the controversy about its use and the approval by the European Medicines Agency is made.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Alzheimer  
Acetylcholinesterase inhibitors  
Memantine  
Souvenaid  
Ginkgo biloba

#### Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad multifactorial, en la que interaccionan factores no modificables (edad, sexo y factores genéticos) con factores ambientales y de estilo de vida susceptibles de intervención, entre ellos la educación, los factores de riesgo vascular, la dieta y la actividad física, mental y social.

La EA es un proceso degenerativo e inflamatorio crónico que conduce a una disfunción sináptica y a la muerte neuronal. Patológicamente, los hallazgos característicos incluyen pérdida neuronal, ovillos neurofibrilares, placas de amiloide y angiopatía amiloide. Rodeando estas lesiones se encuentran otras: las que acompañan a los astrocitos, la microglía, los fenómenos oxidativos, la degeneración granulovacuolar, inflamatorios y otros.

Fundamentalmente, la EA se ha identificado con un descenso de los valores de acetilcolina en relación con la destrucción de neuronas que fabrican de forma predominante este neurotransmisor, y se ha descubierto que existe una reducción marcada, de hasta un 95% según las series. Sin embargo, la hipótesis colinérgica puede no ser suficiente para explicar el declive cognitivo en la EA; en ese sentido, se ha demostrado que también otros neurotransmisores y receptores se hallan afectados por la enfermedad de manera grave, aunque en menor medida que la acetilcolina. Así, ya hace un tiempo<sup>1,2</sup> que se han comprobado reducciones de serotonina en un 50-70%, de GABA hasta en un 50%, de somatostatina de entre un 40-60% y de norepinefrina de entre un 37-70%. Una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario adrenal, con una elevación de los valores de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y del ARN mensajero de la CRH,

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.arriola@matiafundazioa.net (E. Arriola Manchola).

con una disminución de la respuesta supresora de la dexametasona y una respuesta adrenal aumentada a la ACTH (hormona adrenocorticotropa) y valores significativamente disminuidos de endorfinas beta en el líquido cefalorraquídeo<sup>3</sup>.

También se ha observado reducción de receptores de serotonina, glutamato, somatostatina, M2 y nicotínicos, aspecto lógico: los sistemas están interrelacionados y las lesiones orgánicas acaban afectando a todo el cerebro. El conocimiento de los neuropéptidos está todavía en sus inicios<sup>3</sup>.

Los cambios neuropatológicos y bioquímicos de la EA se pueden dividir en 2 grupos generales: cambios estructurales y alteraciones en los sistemas neurotransmisores. De los primeros, comentar que los intentos terapéuticos en relación con el beta amiloide o sus precursores y sobre el ovillo neurofibrilar o su patogenia no han obtenido resultados satisfactorios<sup>4</sup> y, aunque la investigación continúa<sup>5</sup>, nos centraremos básicamente en los segundos.

La descripción realizada puede ayudar a identificar las diferentes dianas terapéuticas de la EA.

### Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Antes de iniciar este epígrafe hay que recordar que no es congruente utilizar fármacos anticolinérgicos de forma conjunta con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): hay que revisar la medicación concomitante.

Los IACE constituyen la piedra angular del tratamiento farmacológico de la EA.

La inhibición de la acetilcolinesterasa aumenta los valores de acetilcolina en la hendidura sináptica. Mejoran la sintomatología de la EA, pero ninguno impacta en el proceso neurodegenerativo subyacente. Es importante para los pacientes y sus cuidadores entender esto, para que puedan tomar decisiones informadas sobre el tratamiento y tener expectativas realistas sobre el impacto del tratamiento. Hoy no se dispone de soporte científico para recomendar IACE en el deterioro cognitivo ligero<sup>6</sup> y además se puede hacer correr riesgos a nuestros pacientes<sup>7</sup>.

Los 3 inhibidores de la colinesterasa han demostrado beneficios en relación con el placebo en la función cognitiva, aunque de forma muy modesta (2,8-4 puntos en ADAS-cog)<sup>8,9</sup>, estado clínico global, rendimiento funcional, conducta (apatía, ansiedad, depresión y agitación), una reducción de uso de antipsicóticos y ansiolíticos en relación con enfermos no tratados con IACE<sup>10</sup> y un retraso en la institucionalización. Las mejorías a nivel cognitivo y de valoración global, aunque estadísticamente significativas, son clínicamente marginales. Se deben tratar 12 pacientes para que 1 se beneficie de una pequeña mejoría<sup>11</sup>. No hay diferencias significativas entre los agentes en términos de eficacia y tolerabilidad y las 2 son directamente proporcionales a la dosis utilizada.

Como se ve, la respuesta a los IACE es muy modesta pero también muy variable; en hasta el 30-50% de los pacientes no se aprecian beneficios observables<sup>12</sup>, pero hasta un 20% de los casos puede mostrar mejorías sustanciales (> 7 puntos en el ADAS-cog)<sup>13</sup>. Esta realidad refuerza la importancia de tomar decisiones individualizadas sobre la base de la respuesta clínica y los efectos secundarios.

Hay muchas razones que intentan explicar la pequeña respuesta de los enfermos a los IACE, pero con una basta. Las lesiones que provoca la EA son a nivel presináptico y postsináptico, con lo que las expectativas de respuesta deben ser siempre pequeñas.

Se dispone de 3 fármacos aprobados: donepezilo, galantamina y rivastigmina (tabla 1).

Se han utilizado IACE a dosis altas, como donepezilo a dosis de 23 mg/día, basado en un ensayo clínico aleatorizado que demostró mayor eficacia cognitiva en comparación con la dosis estándar (10 mg/día)<sup>19</sup>. Este ensayo clínico y sus posteriores análisis *post hoc*<sup>20</sup> no fueron considerados suficientes por la European Medicines Agency (EMA) para aprobar su comercialización en Europa en esta presentación de 23 mg.

Después de iniciar el tratamiento con IACE, los pacientes deben ser evaluados después de 2-4 semanas, para valorar la existencia de efectos adversos, y después de 3-6 meses, para los efectos sobre la función cognitiva, conducta y funcionalidad. Normalmente, más que mejorías veremos estabilización o reducción del empeoramiento. Se considera paciente respondedor al que mejora 4 o más puntos en el ADAS-cog y que no empeora a nivel funcional ni en impresión clínica global. Se considera también que hay respuesta si tras 4 meses con la dosis máxima tolerada no hay empeoramiento y si en 6 meses el descenso del MMS es inferior a 2 puntos o a 3 en 1 año.

En caso de intolerancia, efectos adversos no transitorios o falta de eficacia se debe cambiar de molécula iniciándola con dosis bajas.

En caso de intolerancia leve se debe reducir la dosis a la posología anterior. Si la intolerancia es importante, suspender el IACE y, antes de reiniciar el tratamiento con otro IACE, esperar 15 días en caso de donepezilo y 48 h en caso de rivastigmina y galantamina.

Si no se llega a dosis terapéuticas o el fármaco pierde eficacia es preciso utilizar otro IACE, permitiéndose realizar un escalado de dosis más rápido que en el inicio, descartando antes situaciones concomitantes que puedan empeorar la cognición (infección, entrada en fibrilación auricular, iatrogenia, etc.).

- *IACE en EA grave.* En pacientes que viven en la comunidad, como institucionalizados, se ha comprobado con estudios amplios y bien diseñados que estas sustancias, aún en fases avanzadas de la enfermedad, siguen siendo útiles en la cognición y en la funcionalidad en general<sup>21,22</sup>; sin embargo, hoy todavía están fuera de esta indicación para las autoridades sanitarias.
- *Precauciones con IACE*<sup>23</sup>. Los efectos adversos tienen relación directa con efectos colinérgicos a nivel periférico y por el aumento del tono vagal.

Es preciso ser cuidadoso en los pacientes con enfermedad del seno, bloqueos auriculoventriculares, bronquitis obstructiva o asma, retención urinaria, o con historia de úlcera péptica<sup>24</sup>. Por otra parte, pueden exagerar el efecto de los relajantes musculares durante una anestesia. No se trata de contraindicaciones absolutas.

En un estudio reciente realizado en Francia sobre reacciones adversas a fármacos, que incluyó 1.332 enfermos, tanto institucionalizados como ambulatorios, los fármacos antidemencia provocaron el 28,9% de los efectos adversos totales<sup>25</sup>. Los 3 IACE tienen perfiles de tolerabilidad similares y estos dependen de los picos plasmáticos alcanzados<sup>26</sup>; los efectos adversos suelen ser reversibles, en caso contrario debe reducirse la dosis.

El riesgo de bradicardia aumenta con el aumento de posología y se relaciona con un aumento del riesgo de caídas, síncope, fractura de cadera y necesidad de marcapasos<sup>27,28</sup>. Los problemas a nivel cardíaco son más frecuentes con el uso concomitante de digoxina, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, algunos antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y antiarrítmicos. Es recomendable realizar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento con IACE.

La anorexia con las dosis más altas se produce en el 8-25% frente al 3-10% con placebo y las pérdidas de peso > 7% se dan entre el 10-24% frente al 2-10%. Estas pérdidas de peso han sido corroboradas en estudios posteriores<sup>29</sup> y deben ser tenidas en cuenta antes de iniciar tratamiento con IACE.

- *¿Su uso es coste-efectivo?* Ha habido un cambio en la evidencia entre 2004 y 2010 consistente en el cambio de la guía NICE, pues el uso de IACE ha demostrado ahorro, tanto en la fase leve como moderada de la EA<sup>30</sup>, aunque las cifras de ahorro son sustancialmente diferentes en relación con la cantidad de cuidado (*full time care*). A ello ha contribuido la bajada importante del coste de los IACE y la memantina, por su presentación en genéricos<sup>31</sup>.

**Tabla 1**  
Características y manejo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina

	Donepezilo	Rivastigmina oral y transdermica	Galantamina cápsulas	Memantina
Biodisponibilidad (%)	100	40 y 50	90-100	100
Tmax (h)	3-5	O: 0,8-1,7 T: 10-16	5-7	3-7
Metabolismo	CYP 1 A2 CYP 2 D6	Extrahepático	CYP 3 A4 CYP 2 D6	Extrahepático
Interacciones	Cimetidina Fluoxetina Paroxetina Ketoconazol Fluvoxamina	Raras	Cimetidina Fluoxetina Paroxetina Ketoconazol Fluvoxamina	Raras
Inhibición AChE	Sí	Sí	Sí	No
Inhibición BuChE	Mínima	Sí	Mínima	No
Modulación alostérica receptores nicotínicos	No	No	Sí	No
Afinidad por alguna isoforma de AChE	No	Sí G1	No	No
Modulación de la transmisión glutamatérgica	No	No	No	Sí
Indicaciones aprobadas en EA (Global Deterioration Scale, GDS)	GDS 3-4 hasta 6	GDS 3-4 hasta 6 Demencia leve a moderadamente grave asociada a enfermedad de Parkinson <sup>14,15</sup>	GDS 3-4 hasta 6	GDS 5-6
Otros usos, aunque sin indicación aprobada	Demencia vascular <sup>16</sup> , Demencia mixta <sup>17</sup> , Demencia con cuerpos de Lewy <sup>18</sup>			
Dosis inicial	5 mg/día durante 1 mes	O: 1,5 mg/12 h con aumento mensual de 1,5 mg/12 h T: 4,6 mg/día durante 1 mes	8 mg/día durante 1 mes, aumento de 8 mg/día cada 1-2 meses	5 mg/día, con aumento semanal de 5 mg/día
Dosis de mantenimiento	10 mg/día	9,5-13,3 mg/día	16-24 mg/día	20 mg/día
Efectos secundarios	Náuseas Vómitos Calambres Insomnio Pesadillas	Náuseas Vómitos Diarrea Pérdida de peso	Náuseas Vómitos Diarrea Pérdida de peso	Confusión Cefalea, mareo Alucinaciones

AChE: acetilcolinesterasa; BuChE: butirilcolinesterasa; EA: enfermedad de Alzheimer; O: oral; T: transdérmico; Tmax: tiempo máximo.

- *¿Hasta cuándo?* Hasta que el enfermo llegue a una fase en la que se presuponga cercanía a la terminalidad, los efectos adversos sean intolerables o se aprecie una pérdida de eficacia evidente<sup>32</sup>; la retirada, siempre que sea posible, debe consensuarse con el paciente/cuidador/representante legal y hacerse de manera escalonada para minimizar posibles efectos secundarios de esta. Sin embargo, la retirada de estos fármacos, llegada la fase de terminalidad, todavía no se encuentra generalizada<sup>33</sup>.

#### **Memantina. Antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato**

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el cerebro. Uno de los caminos por los que se ejerce la neurotoxicidad del ami-

loide es por un fenómeno excitotóxico mediado por el glutamato y alteraciones en la homeostasis del calcio. La memantina bloquea esta excitotoxicidad y además provoca una inhibición de la actividad anticolinérgica en la EA moderada<sup>34</sup>.

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia de la memantina (20 mg/día) frente a placebo en la cognición, conducta (agitación y agresividad) y funcionalidad<sup>35,36</sup>. En Estados Unidos existe una presentación de 28 mg no comercializada en España.

En pacientes con aclaramiento de creatinina de entre 10-30 ml/min se debe reducir la dosis a la mitad (10 mg/día); no existen estudios en caso de aclaramiento de creatinina inferior.

Los efectos adversos más frecuentes son el estreñimiento, el temblor, la cefalea, la hipertensión y la somnolencia. La actividad proconvulsiva no ha sido suficientemente evaluada.

## Tratamiento combinado

Dado que los mecanismos de acción son diferentes, tiene sentido considerar un tratamiento combinado y así potenciar sus beneficios terapéuticos individuales.

Las experiencias en tratamiento combinado básicamente se han realizado con donepezilo y rivastigmina, con resultados estadísticamente significativos en relación con la monoterapia en cognición, funcionalidad, mejoría global, conducta y retraso en la institucionalización<sup>37</sup>, aunque también hay trabajos (estudio DOMINO) de menor poder estadístico que no aprecian beneficio en el tratamiento combinado con donepezilo<sup>38</sup>, pero que han recibido críticas importantes<sup>39</sup>. Además, los resultados de este ensayo no pueden extrapolarse a los otros IACE, por sus diferentes características farmacocinéticas y mecanismos de acción.

Todos los estudios corroboran que la terapia combinada posee un buen perfil de seguridad y tolerancia en todos los estudios.

## Antioxidantes y otros

En ninguna guía de práctica clínica se recomienda el uso de antioxidantes, pues no hay suficiente evidencia para recomendarlo. El uso de vitamina E, además, puede aumentar la mortalidad cardiovascular.

Los medicamentos "neuroprotectores" dirigidos a frenar o detener la progresión del deterioro cognitivo son un grupo de sustancias dispares, tanto en su composición como en su mecanismo de acción, y en muchos casos con estudios escasos y mal diseñados, por lo que solo nos entretendremos en los que más interés suscitan.

### Souvenaid

Se trata de una combinación de ácidos grasos omega-3, ácidos grasos, uridina, colina, vitaminas C, E, B<sub>6</sub>, y B<sub>12</sub>, selenio y ácido fólico. La posología es de 1 envase de 125 ml/día. Este complemento favorece la integridad sináptica. En los ensayos clínicos de los pacientes con EA leve esta combinación demostró una mejoría significativa en la memoria verbal<sup>40,41</sup>, pero no en cognición global<sup>40</sup> o en rendimiento funcional<sup>42</sup>.

### Ginkgo biloba

La *Ginkgo biloba* EGB 761® estandarizada contiene el 22-27% de ginkgo flavona glucósidos, el 5-7% de terpeno lactonas, que comprende el 2,8-3,4% de ginkgólidos A, B y C, el 2,6-3,2% de bilobáldo y menos de 5 ppm de ácidos ginkgólicos (sustancias que reducirían la tolerabilidad)<sup>43</sup>.

Los efectos farmacológicos de EGB 761® provocan neuroprotección por estabilización mitocondrial<sup>44</sup>, reducción del déficit del neurotransmisor relacionada con la edad, captura de radicales libres (antioxidante) y mejoría de las propiedades de flujo de la sangre y de la microcirculación.

Desde hace tiempo se conoce la capacidad de neuroprotección hipocámpica<sup>45,46</sup> que produce *Ginkgo biloba* frente al amiloide, inhibiendo su agregación y otras toxas<sup>47</sup>. Lo que quedaba por demostrar era si esa neuroprotección era clínicamente relevante (cognición, conducta y capacidad funcional) y podía provocar mejorías a nivel de calidad de vida, impresión global y sobrecarga del cuidador.

A pesar del trabajo de DeKosky et al<sup>48</sup> sobre prevención y de los resultados contradictorios en el análisis de las guías de práctica clínica<sup>49,50</sup>, en el que unos la recomiendan y otros no, la EMA<sup>51</sup> ha decidido aprobar su uso para la mejoría del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida de los pacientes con demencia leve. Por otra parte, hay guías que reseñan que no hay superioridad<sup>52</sup> probada de los IACE sobre memantina o EGB 761®, o viceversa.

Por todo ello creemos que es pertinente hacer un repaso de las propiedades de esta sustancia con la bibliografía más actualizada y

atendiéndonos en lo posible a las indicaciones aprobadas. Encontramos resultados de interés en:

- Sanos: trabajos en personas mayores de 50 años con seguimientos máximos de 12 semanas, mejoran de forma estadísticamente significativa la atención sostenida, recuerdo libre, reconocimiento visual, velocidad de procesamiento, salud física percibida, sensación de vitalidad y reducción de estrés<sup>53</sup>.
- Prevención/reducción del riesgo de progresión a fases clínicas de la EA: 2 estudios aleatorizados, doble ciego frente a placebo, uno<sup>48</sup> con 3.072 participantes (> 75 años) (pero con un bajo cumplimiento) y otro<sup>54</sup> con 2.854 participantes (> 70 años), con seguimiento medio de 5 años y de 6,1 años, respectivamente, concluyen que en los períodos indicados no se apreció una reducción del riesgo de llegar a las fases clínicas de la EA frente a placebo.
- Deterioro cognitivo ligero: en un ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de 24 semanas de duración, los pacientes mejoran a nivel conductual de forma significativa (p = 0,001), en ansiedad (p < 0,05) y en cognición (p < 0,05)<sup>55</sup>.
- Demencia: mejora la función cognitiva<sup>56</sup> (medida con ADAS-cog)<sup>57</sup>, la funcionalidad<sup>57</sup>, los trastornos de conducta<sup>56-58</sup>, la carga del cuidador<sup>56,57</sup> y la impresión clínica global<sup>56,58</sup> en pacientes con demencia leve-moderada asociada a sintomatología conductual respecto a placebo. En pacientes con demencia y con síntomas neuropsiquiátricos, los trabajos han sido aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Duración: 24 semanas. Es seguro y se tolera bien, ya que la tasa de efectos adversos fue similar a la del grupo tratado con placebo.

Recientes metaanálisis<sup>59,60</sup> llegan a parecidas conclusiones. En el de Hashiguchi et al se incluyeron 9 estudios con EGB 761®, con 2.381 pacientes con demencia leve-moderada: Alzheimer, vascular y mixta, con una duración de 12-52 semanas. Se concluye que tomar una dosis de 240 mg/día de extracto de *Ginkgo biloba* es efectivo y seguro en el tratamiento de la demencia.

La dosis recomendada es de 240 mg/día. Los efectos secundarios no difieren del placebo. Como única precaución, reseñar que el uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes puede incrementar el riesgo de hemorragia<sup>61</sup>.

## Conflicto de intereses

El Dr. Enrique Arriola ha recibido compensación económica por la realización de ensayos clínicos, ponencias, asesorías, publicaciones científicas de: Novartis, Esteve, Lundbeck, Andrómaco-Grünenthal, Johnson & Johnson, Pfizer, Nutricia, Lilly y Madaus.

El Dr. Javier Álaba declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mann DMA, Yates PO. Neurotransmitter deficits in AD and in other dementing disorders. *Hum Neurobiol.* 1986;5:147-58.
2. Whitehouse PJ. Neurotransmitter receptor alterations in AD: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1987;1:9-18.
3. Jiménez-Corral C, Morán-Sánchez JC, Alonso-Navarro H. Neuropeptidos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2006;42:354-9.
4. Brodaty H, Breteler MMB, DeKosky ST, Dorenlot P, Fratiglioni L, Hock C, et al. The World of Dementia Beyond 2020. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:923-7.
5. Villegas S. Enfermedad de Alzheimer: nuevas estrategias terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 2015;145:76-83.
6. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD009132.
7. Mayor S. Regulatory authorities review use of galantamine in mild cognitive impairment. *BMJ.* 2005;330:276.
8. Raina P, Santaguida P, Ismail A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:379-97.
9. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3:211-25.

10. Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksdotter M. Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). *Drugs Aging*. 2014;31:215-24.
11. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557-64.
12. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med*. 2003;138:400-10.
13. Grossberg GT, Desai AK. Management of Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:331-53.
14. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509-18.
15. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1654-6.
16. Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004;35:1010-7.
17. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004;292:2901-8.
18. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031-6.
19. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: a 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2010;32:1234-51.
20. Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:294-301.
21. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006;367:1057-65.
22. Cummings J, Jones R, Wilkinson D, Lopez O, Gauthier S, Waldemar G, et al. Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:843-51.
23. Buckley JS, Salpeter SR. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging*. 2015;32:453-67.
24. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofri M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:456-67.
25. Laroche ML, Perault-Pochat MC, Ingrand I, Merle L, Kreft-Jais C, Castot-Villepelet A, et al; French Centres of Pharmacovigilance Network. Adverse drug reactions in patients with Alzheimer's disease and related dementia in France: a national multicentre cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:952-60.
26. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:719-39.
27. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1997-2003.
28. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SLT, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:867-73.
29. Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, Steinman MA. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:1512-8.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217. NICE; 2011.
31. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age Ageing*. 2013;42:14-20.
32. Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The use of cholinesterase inhibitors across all stages of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2015;32:537-47.
33. Tjia J, Briesacher BA, Peterson D, Liu Q, Andrade SE, Mitchell SL. Use of Medications of Questionable Benefit in Advanced Dementia. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1763-71.
34. Hori K, Konishi K, Tomioka H, Minegishi G, Tani M, Tanaka H, et al. Memantine abolishes anticholinergic activity in patient with Alzheimer's disease at moderate stage. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2012;2:108.
35. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius, HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1333-41.
36. Zhang N, Wei C, Du H, Shi FD, Cheng Y. The effect of memantine on cognitive function and behavioral and psychological symptoms in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40:85-93.
37. Lopez OL, Becquer JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:600-7.
38. Howard R, McShane R, Lineday J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012;366:893-903.
39. Lon S, Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;8:957-9.
40. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10.e11.
41. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, Von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
42. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:672-6.
43. European Pharmacopoeia Commission. Group 13<sup>a</sup> (Phytochemistry A/Phytochimie A). Ginkgo dry extract, refined and quantified. Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de). *Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum*. Monograph No.: 1827. Strasbourg, August 2007.
44. Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr*. 2012;24 Suppl 1:S18-20.
45. Bastianetto S, Ramassamy C, Dore S, Christen Y, Poirier J, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects hippocampal neurons against cell death induced by beta-amyloid. *Eur J Neurosci*. 2000;12:1882-90.
46. Bastianetto S, Zheng WH, Quirion R. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: Involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J Neurochem*. 2000;74:2268-77.
47. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, Burdick A, Curry KJ, Buford JP, et al. Inhibition of amyloid- $\beta$  aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb 761<sup>®</sup>. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:12197-202.
48. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2253-62.
49. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. Systematic review of recent dementia practice guidelines. *Age Ageing*. 2015;44:25-33.
50. Ihl R, Bunevicius R, Frolich L, Winblad B, Schneider LS, Dubois B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015;19:2-7.
51. European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 28; January 2015.
52. Ihl R, Fröhlich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:2-32.
53. Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement—a selective review in search of differential effects. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:345-70.
54. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al; GuidAge Study Group. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:851-9.
55. GavriloVA SI, Preuss UW, Wong JWM, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761<sup>®</sup> in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:1087-95.
56. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761<sup>®</sup> in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res*. 2012;46:716-23.
57. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:230-7.
58. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhpova V, Tribanek M, Hoerr R, et al; on behalf of the GOTADAY Study Group. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:1186-94.
59. Ihl R. Ginkgo biloba extract EGb 761: clinical data in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2012;24 Suppl 1:S35-40.
60. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1:14.
61. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.