

PORUCHY CHOVÁNÍ U DEMENCÍ

MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha

Neurologické oddělení, FN na Bulovce, Praha

Poruchy chování jsou častými a závažnými symptomy u pacientů s demencí. V jejich léčbě se používá široká řada farmakoterapeutických přípravků s diskutabilní účinností. Článek podává přehled nejčastějších symptomů narušeného chování u demence (agitovanost, agresivita, poruchy nálady, poruchy spánku apod.) a jejich možné terapeutické ovlivnění, podložené nedávno publikovanými studiemi.

Klíčová slova: demence, Alzheimerova nemoc, poruchy chování, inhibitory cholinesterázy, antipsychotika 1. generace, antipsychotika 2. generace.

Klíčové slova MeSH: demencia; Alzheimerova choroba; symptómy behaviorálne – terapia; inhibitory cholinesteráz; antipsychotiká.

BEHAVIORAL DISTURBANCES IN DEMENTIA

The symptoms of behavioral disturbance represent common and serious hallmarks in patients with dementia. A wide variety of pharmacological agents are used in the management of behavioral symptoms of dementia, however with controversial effectivity. The article brings an overview of frequently mentioned behavioral disturbances in dementia (agitation, aggression, affective disorders, sleep impairment etc.) and current evidence-based approach to their treatment.

Key words: dementia, Alzheimer disease, behavioral disturbances, cholinesterase inhibitors, 1st generation of antipsychotics, 2nd generation of antipsychotics.

Key words MeSH: dementia; Alzheimer disease; behavioral symptoms – therapy; cholinesterase inhibitors; antipsychotic agents.

Psychiatr. prax, 2006; 2: 61–64

Úvod

Současný trend obecného stárnutí populace s sebou nese celou řadu závažných důsledků, zejména nárůst incidence a prevalence nemocí, které se u starší populace vyskytují mnohem častěji. Nejzávažnějším ze zdravotnického a socioekonomického pohledu se v tomto kontextu jeví onemocnění demencí, jelikož prevalence tohoto onemocnění u lidí starších 60 let vykazuje s přibývajícím věkem téměř exponenciální charakter (2% u lidí 60–70letých; 50% u lidí starších 85 let). Dle prognóz Českého statistického úřadu (ČSÚ) se při zachování současného nepříznivého trendu změní věková struktura obyvatel ČR směrem k výraznějšímu zastoupení starší populace – v roce 2050 stoupne průměrný věk českého obyvatelstva ze současných 40 na 50 let a počet lidí starších 65 let stoupne ze současného 1,5 milionu na dvounásobek (10). Alzheimerova nemoc, vaskulární demence, demence s Lewyho tělisky a frontotemporální demence představují nejčastější formy onemocnění, se kterými budeme v nejbližší době konfrontováni čím dál častěji.

Pro diagnózu syndromu demence je nutná přítomnost poruchy paměti (narušení schopnosti naučit se nové informace nebo vybavit si informace dříve naučené), alterace alespoň jedné z dalších kognitivních domén (fatické, gnostické, praktické či exekutivní funkce), významné narušení sociálního fungování a podstatný pokles od předchozí funkční úrovně. Onemocnění je progredující a nevyskytuje se v důsledku deliria či jiných psychiatrických onemocnění (11).

Odhaduje se, že ve světě trpí demencí víc než 20 milionů lidí. Zhruba dvě třetiny případů demence

je způsobeno Alzheimerovou nemocí (AN), o které sice víme mnoho, nicméně doposud ji neumíme léčit a naše farmakologické zásahy mohou vést pouze k dočasnému zlepšení nebo stabilizaci stavu či redukci/zmírnění symptomů demence.

Patofyziologickým podkladem AN je degenerace neuronů v entorinální kůře a hippokampu a s postupem nemoci zasahuje další oblasti mozku, čímž vede k mnohočetnému kognitivnímu deficitu. Poruchy paměti, intelektu, úsudku a jiných kognitivních funkcí, které jsou podrobně studovány a hodnoceny ve většině vědeckých prací, však nemusí být tím, co nejvíce obtěžuje pacienta a zejména jeho okolí. Demence je totiž doprovázena celou řadou nekognitivních symptomů a poruch chování (v angličtině označované zkratkou BPSD – Behavioural and psychological symptoms of dementia), které mezinárodní psychogeriatrická asociace (IPA) definuje jako symptomy narušené percepce, obsahové stránky myšlení, nálady nebo chování, jež se vyskytují u pacientů s demencí (12). Jejich přítomnost u nemocného je vždy závažná, jelikož prokazatelně vede k delší době hospitalizace, zvyšuje riziko institucionalizace a může predikovat rychlejší a výraznější kognitivní úbytek (22). Během onemocnění demencí se behaviorální poruchy objevují u 60–98% pacientů (15, 20), zvláště v pozdějších stadiích.

Agresivita a agitovanost

Agresivní chování u pacienta s demencí je relativně časté (40–50% pacientů) a mnohdy bývá obtížně zvládnutelné. Může se jednat o **agresivitu verbální** (výkřiky, nadávky, výhružky), doprovázenou

většinou vztekem a zlostí, která může být zaměřena vůči konkrétním osobám nebo je nasměrována obecně vůči všem. Vystupňováním agresivity verbální je **agresivita fyzická** (bití, údery, kopání, škrábání), často s výrazným emočním podbarvením. Termínem agitovanost lze pak označit jakoukoliv nepatřičnou verbální, vokální nebo motorickou aktivitu, kterou nelze vysvětlit pacientovými potřebami (hlad, žízeň, bolest) nebo deliriozním stavem (7).

Neagresivní poruchy chování

Verbální neagresivní symptomy zahrnují opakované dotazy, nářky a stížnosti, které mohou pramenit z poruch krátkodobé paměti, nicméně mohou být také jedním z projevů paranoidního chování (obviňování ze schovávání/krádeže věcí apod.). **Fyzické neagresivní symptomy** zahrnují bezcílné toulání a bloudění (až 30% nemocných), hromadění nepotřebných věcí, neustálé hledání různých předmětů a osob, skrývání, drobné krádeže, vyměšování na nevhodných místech, dotěrnost a jistou „svěráznost“ pacientů, ale také jejich únavnost a vyhasinání.

Poruchy nálady

Afektivní poruchy patří k častým, nicméně v praxi opomíjeným příznakům pacientů s demencí. Vždy je nutné aktivně pátrat po **depressivních symptomech** a suicidálních tendencích, jež se zpravidla objevují na začátku onemocnění („kdybych tu raději nebyl“, „raději bych s tím skončil...“). Uvádí se, že u zhruba poloviny nemocných s AN se vyskytují depressivní symptomy, nicméně jejich diagnostikování

je vzhledem k primárnímu kognitivnímu deficitu častokrát obtížné. S dalším postupem nemoci a zejména ztrátou pacientova náhledu se četnost i intenzita depresivních symptomů výrazně snižují. U části nemocných se někdy objevuje úzkost a obavy (z budoucnosti a nastávajících událostí, z opuštění, z toho, že „všechno dopadne špatně“ apod.).

Poruchy myšlení a vnímání

Výskyt *bludů* paranoidity, ale i jiných poruch myšlení se v průběhu nemoci uvádí u zhruba 1/4 pacientů. Nejčastěji je jejich obsahem téma okrádání, opuštění, umístění a zavření do různých zařízení atd. Halucinace mívají nejčastěji vizuální charakter (osoby, „duchové“ apod.), jsou kupříkladu typickou součástí klinického obrazu demence s Lewyho tělisky. Nemocnými i okolím jsou však tolerovány a snášeny lépe než sluchové halucinace u schizofrenních nemocných.

Poruchy spánku

Porucha spánku u pacientů s demencí je výsledkem působení mnoha faktorů, zahrnujících anxieta, dezorientaci, užívání léků, výskyt syndromu spánkové apnoe, depresi a také změnu cirkadiálního rytmu. Asi 40% pacientů s demencí trpí některou z poruch spánku (příp. cyklu spánek-bdění), které jsou natolik závažné, že zhoršují deficit v oblasti aktivit denního života a mohou působit ztlačně negativně ve vztahu k nejbližšímu okolí. Častou poruchou spánku u těchto nemocných bývá insomnie, která je mnohdy doprovázena odpoledním, večerním a nočním zhoršením mentálního stavu (angl. „sundowning“) – např. agitovaností, epizodami toulání a zmateností. Naproti tomu je během dne přítomná zvýšená četnost denních zdřímnutí, takže porucha nabývá charakter inverze cyklu spánek-bdění (5). Pacienti s více vyjádřenou demencí tráví více času v lůžku a mají i více denních zdřímnutí. Tyto nálezy jsou ve shodě s údaji, které naznačují vztah mezi dlouhodobým pobytem v lůžku a zhoršením nočního spánku (2).

Méně časté poruchy chování u nemocných s demencí zahrnují sexuální poruchy (hypersexualita, sexuální disinhibice) a poruchy příjmu potravy (hyperfagie, anorexie).

Diagnostika poruch chování u demencí

Při vyšetřování pacienta s demencí (příp. také jakéhokoliv staršího pacienta), který jeví některou z poruch chování, je prvotní zásadou pátrat po příčině, která mohla tento stav vyvolat. Vždy si je třeba položit otázku, jestli není problém vyvolán iatrogenně nevhodnou farmakoterapií (anticholinergika, benzodiazepiny, digitalisové preparáty, diuretika apod.). Dále je nutno pátrat po náhlých změnách režimu/prostředí v zaběhnutém životě pacienta (hos-

pitalizace, změna jídelního nebo spánkového režimu apod.). Častým důvodem behaviorálních poruch bývá klinicky nemá infekce (nejčastěji infekce močových cest), případně bolest, na kterou pacient neupozorňuje. V neposlední řadě je nutno vždy pomýšlet na možnost, že za projevy narušeného chování stojí nediagnostikovaná deprese.

Léčba poruch chování u demencí

Při známé příčině vzniku behaviorálních obtíží je samozřejmostí snaha o její odstranění příp. zmírnění. V dalším kroku se lze pokusit zvládnout situaci *nefarmakologickými přístupy*. Několik studií prokázalo pozitivní efekt audio nebo videoprezentace, při kterých byly agitovaným pacientům reprodukovány záznamy simulovaného dialogu s hlasy nejbližších příbuzných (6, 8). Dobré výsledky přináší také terapie domácími zvířaty (pet terapie), depresivní symptomy a poruchy cirkadiálních rytmů je možné pozitivně ovlivnit aplikací intenzivního světla v ranních hodinách. U nemocných v pokročilejších stadiích demence má své místo tzv. multisenzorická stimulace, při které dochází k aplikaci podnětu různých modalit s cílem stimulovat jednotlivé senzorické receptory. K tomuto účelu se používá kombinace nestrukturované vizuální stimulace, aromaterapie, muzikoterapie a jemné taktilní stimulace (4). Jiné nefarmakologické přístupy a jejich popis přesahují rámec tohoto článku a lze je nalézt v literatuře (3).

Farmakologická léčba

Pro léčbu behaviorálních a psychologických symptomů pacientů s demencí se používá pestrá paleta farmak z různých lékových skupin (kognitiva, antidepresiva, antipsychotika, anxiolytika, hypnotika, antikonvulziva apod.). Tato léčba je však většinou odrazem místních farmakoterapeutických zvyklostí a u mnoha běžně používaných preparátů scházejí jasně doložené důkazy o účinnosti.

Racionální volbou léčby *agitovanosti* u pacienta s demencí je nasazení některého z *inhibitorů acetylcholinesterázy* (pokud již pacient nějaký nedostává), jelikož řada studií prokázala jejich pozitivní efekt nejenom v oblasti kognitivních funkcí, ale také v oblasti behaviorálních poruch (16, 23). I když neexistuje mnoho přímých komparativních studií, zdá se, že působení *rivastigminu* na behaviorální poruchy u demencí pokrývá širší spektrum symptomů (apatie, anxieta, deprese, halucinace a bludy), než je tomu u *donepezilu* a *galantaminu*, jejichž účinek byl prokázán pouze v ovlivnění apatie, deprese a anxiety (19). V případě neúspěchu lze doporučit *trazodon* (v dávce 25–100 mg), který má sedativní účinky, a proto se hodí zejména při večerní/noční agitovanosti a zmatenosti v rámci syndromu sundowningu. Další možností je u nás často používaný

tiaprid (denní dávka 100–300 mg), ale také *buspiron* (15–30 mg), zejména pokud je porucha chování doprovázena anxieta. U závažnějších forem agitovanosti lze zvážit použití *carbamazepinu* (200–600 mg/den) nebo *valproátu* (250–1000 mg/den) s vědomím toho, že jejich užívání je spojeno s významně větším výskytem nežádoucích účinků a také s větším rizikem lékových interakcí. Použití benzodiazepinů obecně není doporučováno.

Pokud nelze *agitovanost/agresivitu* zvládnout výše uvedenými postupy nebo v případě výskytu *bludů* a *halucinací*, je nutné sáhnout po antipsychotících. Z klasických antipsychotik 1. generace jsou nevhodné *fenothiazinové deriváty* pro jejich závažné nežádoucí účinky (sedace, ortostatická hypotenze, kardiotoxicita, extrapyramidový syndrom, poruchy akomodace, poruchy kognitivních funkcí i kvalitativní poruchy vědomí). Z butyrofenonů je jedním z nejčastěji používaných *melperon* (50–200 mg), který je obecně dobře tolerovaný, přičemž se podává obvykle večer před ulehnutím s cílem zamezit nočnímu neklidu a zmatenosti. *Haloperidol* je velice účinné antipsychotikum, které se při poruchách chování u demencí používá většinou v případech, kdy selžou terapeutické pokusy s jinými preparáty. Metaanalýza studií srovnávajících použití haloperidolu a placeba z r. 2002 však prokázala jeho signifikantní efekt pouze u agresivity, zatímco v ovlivnění ostatních behaviorálních poruch nebyl mezi haloperidolem a placebem nalezen významný rozdíl (14).

Asi nejvíce diskutovanou otázkou v posledních letech je použití *antipsychotik 2. generace* u pacientů s demencí (případně jejich použití u starších pacientů obecně). Provedené studie ukázaly pozitivní efekt těchto preparátů u behaviorálních poruch pacientů s demencí a vzhledem k nízkému potenciálu nežádoucích účinků a vyšší účinnosti bylo jejich použití preferováno před klasickými antipsychotiky 1. generace. Avšak výsledky několika posledních studií s *risperidonem* a *olanzapinem* přinesly závažné údaje o zvýšeném počtu smrtelných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod (CVP) ve skupinách pacientů léčených těmito preparáty ve srovnání s placebovými skupinami. Sloučená incidence CVP v šesti klinických studiích s risperidonem u pacientů s demencí (N = 1721) byla významně vyšší při aktivní léčbě (3,3%) než při podávání placeba (1,1%). Podobně i u pěti klinických studií s olanzapinem (N = 1656) byla incidence CVP významně vyšší u olanzapinové skupiny (1,3%) než při podávání placeba (0,4%) (21). Tyto údaje pak vedly k tomu, že britská Committee on Safety of Medicines vydala doporučení, ve kterém uvádí, že 1) risperidon a olanzapin nemají být používány při léčbě behaviorálních poruch u demencí, 2) použití risperidonu v léčbě akutní psychotické poruchy u staršího pacienta, který trpí demencí, by mělo být omezené na krátkou dobu pod kontrolou specialisty, 3)

indikující lékař musí před začátkem léčby pečlivě zvážit riziko cerebrovaskulárních příhod u každého pacienta s anamnézou dřívější cévní mozkové příhody příp. tranzitorní ischemické ataky s přihlednutím na další rizikové faktory CVP (hypertenze, diabetes mellitus, kouření a fibrilace síní). Upozornění, že lék není určen pro léčbu pacientů s demencí, se také objevilo v příbalových letácích a SPC jednotlivých preparátů. Stejně upozornění se později objevilo také u **quetiapinu**, i když přímá analýza incidence CVP nebyla provedena. Obdobně zareagovala i americká Food and Drug Administration (FDA), která vydala analogické upozornění týkající se použití antipsychotik 2. generace u starších pacientů s demencí na základě analýzy dat ze 17 placebem kontrolovaných studií s olanzapinem, aripiprazolem, risperidonem a quetiapinem (24). Patnáct studií nalezlo vyšší mortalitu ve skupině pacientů léčených aktivním preparátem ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo. Podrobnější analýza těchto studií, zahrnujících celkem 5106 pacientů, ukázala, že ve skupině pacientů užívajících antipsychotika 2. generace byla míra úmrtnosti 4,5% ve srovnání s 2,6% v placebové skupině. Upozornění se vztahuje také na clozapin a ziprasidon, i když tyto léky nebyly systematicky studovány u pacientů s demencí (17).

Mechanismus vzniku CVP při medikaci antipsychotiky 2. generace je nejasný a v poslední době se ukazuje, že se zřejmě jedná o faktor společný celé skupině antipsychotik. I nedávná práce Herrmanna et al. (13) ukázala, že riziko vzniku cévní mozkové příhody u starších nemocných léčených antipsychotiky 2. generace není větší než u skupiny léčené klasickými antipsychotiky 1. generace. Recentní retrospektivní studie Wanga et al. (25) dokonce prokázala, že v souboru 22 890 pacientů starších 65 let bylo riziko úmrtí u nemocných léčených klasickými antipsychotiky (chlorpromazin, flufenazin,

perfenazin, thioridazin, chlorprothixen, haloperidol, pimozid aj.) o 37% větší než u pacientů, kteří užívali antipsychotika 2. generace (olanzapin, risperidon, clozapin, quetiapin, aripiprazol a ziprasidon). V prvotních výsledcích studie „Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease Study“ (CATIE-AD), prezentovaných na konferenci Americké psychiatrické asociace (APA 2005), nebyla zaznamenána vyšší incidence CVP u nemocných s demencí, kteří byli léčeni risperidonem, olanzapinem nebo quetiapinem ve srovnání s placebem. Závěry I. fáze zmíněné studie však také ukázaly, že ve výsledném parametru, kterým bylo přerušení léčby (z jakýchkoliv důvodů), se skupiny pacientů užívajících risperidon, olanzapin, quetiapin nebo placebo významně nelišily (3).

V rámci studií s použitím antidepresiv (citalopram, fluoxetin, sertralin, trazodon) při léčbě jiných než depresivních neuropsychiatrických příznaků byl sledován efekt pouze u citalopramu v ovlivnění agitovanosti a lability (18). Obecně lze říct, že antidepresiva jsou sice dobře tolerována, ale nejsou příliš účinná v léčbě jiných neuropsychiatrických symptomů demence, než je deprese (21).

Medikace benzodiazepiny (ať již jako hypnotik nebo anxiolytik) je obecně považována za nevhodnou, jelikož tyto léky negativně ovlivňují kognitivní funkce a mohou způsobit paradoxní reakci v chování, která se projeví noční zmateností a útlumem v následující den. Benzodiazepiny redukují již tak značně snížené množství REM spánku u pacientů s demencí a mohou také způsobit prohloubení poruchy dýchání ve spánku (syndrom spánkové apnoe), případně zvýšit riziko závažné hypotenze. S opatrností a v nižších dávkách je lze použít v případech výrazné úzkosti/strachu, přičemž by mělo být jejich podávání krátkodobé nebo příležitostné.

Závěr

V léčbě poruch chování u demencí neexistuje zatím jednoznačný a obecně přijatý konsensus a na příkladě antipsychotik 2. generace je vidět, jak se mohou obecně doporučované postupy v čase rychle měnit. Dle současných, důkazy podložených studií by měl být pacient s demencí, u kterého se objevily poruchy chování, po vyloučení jiných možných příčin, léčen některým z inhibitorů cholinesteráz. Kromě zlepšení kognitivních funkcí a pozitivního ovlivnění behaviorálních symptomů je jejich přínosem také výrazná redukce počtu pacientů vyžadujících léčbu antipsychotiky (1). V dalším kroku lze použít některé z antipsychotik (nejvíce důkazů je pro risperidon a olanzapin) – avšak ve světle aktuálních poznatků by měl být důkladně posouzen poměr pacientova benefitu/rizika, přičemž si musíme být vědomi zejména možného cerebrovaskulárního/kardiovaskulárního rizika. Jako alternativa příp. další terapeutický krok přichází v úvahu medikace SSRI a thymostabilizátory.

Vědecké pokroky nám umožňují porozumět některým biologickým podkladům neuropsychiatrických symptomů u demencí, nicméně řada otázek pro nás zůstává neznámou. Až další cílený výzkum a provedení řady kvalitních klinických studií s nefarmakologickými i farmakologickými postupy nám možná přinese ucelenou objektivní koncepci o možné terapeutické intervenci u těchto závažných poruch.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. 1A/8600-4

MUDr. Martin Brunovský, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha, Ústavní 91,
183 01 Praha 8
e-mail: brunovsky@pcp.lf3.cuni.cz

Seznam literatury

- Anand R, Messina J, Hartman R, et al. Maximising functional ability: new data with cholinesterase inhibitors. *Int J Psychogeriatr* 1999; 11(suppl. 1): 86.
- Ancoli-Israel S, Klauber MR, Gillin JC, Campbell SS, Hofstetter CR. Sleep in non-institutionalized Alzheimer's disease patients. *Aging Clin. Exp. Res.* 1994; 6: 451–458.
- APA Annual Meeting 2005: Abstract 57A. Presented May 25, 2005. (<http://www.medscape.com/viewarticle/505789>).
- Baker R, Holloway J, Holtkamp CC, et al. Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs* 2003; 43: 465–77.
- Brunovský M, Červená K, Matoušek M. Poruchy spánku u demencí. *Neurologie pro praxi* 2002; 3: 134–137.
- Camberg L, Woods P, Ooi WL, et al. Evaluation of simulated presence: a personalized approach to enhance well-being in persons with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 446–52.
- Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *Journal of the American Geriatrics Society* 1986; 34: 711–721.
- Cohen-Mansfield J, Werner P. Management of verbally disruptive behaviors in nursing home residents. *J Gerontology A Biol Sci Med Sci* 1997; 52A: 369–77.
- Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, critique. *Am J Geriatric Psychiatry* 2001; 9: 361–81.
- Český statistický úřad, 2005. (<http://www.czso.cz/csu/edicniplan.nsf/p/4020-03>).
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, 1994.
- Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 497–512.
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 1113–1115.
- Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002852.
- Lyketsos CG, Polez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 2002; 288: 1475–1483.
- Mintzer JE. Managing behavioral dyscontrol related to dementia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5(Suppl 6): 14–21.
- Stong C. Antipsychotic use in elderly patients with dementia prompts new FDA warning. *Neopsychiatry reviews* 2005 vol. 6, no 5 (June 2000) (www.neuropsychiatryreviews.com).
- Pollock BG, Pulsant BH, Rosen J, et al.: Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 460–465.
- Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Pract* 2002; 127: 20–36.
- Sink KM, Covinsky KE, Newcomer R, Yaffe K. Ethnic differences in the prevalence and pattern of dementia-related behaviors. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1277–1283.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596–608.
- Teri L, Hughes JP, Larson EB. Cognitive deterioration in Alzheimer's disease: behavioral and health factors. *J Gerontol* 1990; 45: 58–63.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210–216.
- USFDA Web site: www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353(22): 2335–2341.