فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال سیزدهم، شماره ۴، صفحه ۲۹۲ - ۲۸۷ (زمستان ۱۳۸۹)

درمان‌های دارویی بیماری آلزایمر: وضع موجود و افق‌های آینده

آرش مولا[1*]

[1] گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

چکیده

زمینه: بیماری آلزایمر با کاهش تدریجی توانایی‌های ذهنی و اختلالات رفتاری مشخص می‌گردد و شایع‌ترین نوع زوال عقلی می‌باشد. این مطالعه مروری، درمان‌های کنونی برای نقایص شناختی و اختلالات رفتاری و روش‌های درمانی جدید در درمان این بیماری بررسی خواهد شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری کارآزمایی‌های بالینی شاهدی موردی و همچنین مطالعات باز که دارای اعتبار کافی بودند بررسی شدند. از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال شناختی، اختلال رفتاری و کارآزمایی بالینی در سایت‌های معتبر PUBMED، EMBASE جهت جستجو استفاده شد.

یافته‌ها: در برخی مطالعات تأثیر مثبت خفیفی برای منع‌کننده‌های کولین‌استراز در درمان اختلالات شناختی بیماری آلزایمر گزارش شده است. ممانتین، آنتاگونیست گیرنده NMDA، دارویی دیگری است که تأثیر مثبت در درمان آلزایمر متوسط تا شدید داشته است. تحقیقات در زمینه القای نوروژنز در مغز بیماران آلزایمر در مرحله مقدماتی می‌باشد. داروهای ضدروانپریشی تأثیر مثبت در کنترل اختلالات رفتاری این بیماران دارند، اما با عوارض جانبی جدی همراه هستند. بجز کار با مازپین، هیچ‌یک از داروهای ضدتشنج تأثیر مثبت روی این بیماری نشان نداده است. در میان داروهای ضدافسردگی اثرگذار بودن سیتالوپرام در یک کارآزمایی بالینی به اثبات رسیده است.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج ناامیدکننده درمان‌های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر مطالعات بیشتری جهت یافتن درمان‌های بی‌خطرتر و مؤثرتر لازم است. داروهای ضد روان‌پریشی، که درمان رایج برای اختلالات رفتاری بیماران آلزایمر هستند، با عوارض جدی همراه می‌باشند. بنابراین یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به‌نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، اختلالات شناختی، اختلالات رفتاری، درمان دارویی

دریافت مقاله: ۸۹/۵/۲۴- **پذیرش مقاله:** ۸۹/۷/۶

*بوشهر، بخش روانپزشکی، بیمارستان فاطمه الزهراء، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

Email :mowlaar@gmail.com

مقدمه

بیماری آلزایمر که با اختلال پیشرونده قوای ذهنی و اختلالات رفتاری مشخص می‌گردد شایع‌ترین فرم دمانس (زوال عقلی) می‌باشد (۱). میزان بروز اختلال آلزایمر به شکل هشدار دهنده‌ای در حال افزایش است و در حال تبدیل شدن به یک دغدغه اجتماعی در بسیاری از کشورهاست (۲). درمانهای دارویی هم برای درمان اختلالات شناختی و هم برای علاج ناهنجاریهای رفتاری در این بیماری بکار میرود. در این مطالعه مروری سعی شده است که درمانهای دارویی کنونی و دورنمای درمانی بیماری آلزایمر در آینده مرور شود.

مواد و روش کار

برای تحقیق حاضر از کلید واژه‌های آلزایمر، اختلال شناختی، اختلال رفتاری و کارآزمایی بالینی در سایت‌های معتبر PUBMED، EMBASE جهت جستجو استفاده شد. از مطالعات کارآزمایی بالینی یا باز به‌شرط داشتن اعتبار کافی استفاده شد. از مجموع ۱۰۳ مقاله یافت شده ۴۵ مقاله دارای اعتبار کافی جهت استفاده در مطالعه تشخیص داده شد.

بحث

الف) درمان‌های دارویی برای اختلالات شناختی

سه استراتژی اصلی برای درمان نقایص شناختی در بیماری آلزایمر عبارتند از جایگزینی کمبود استیل کولین، محافظت از نرونها و ایجاد نروژنسیس (تولید نورونهای جدید).

۱–جبران کمبود استیل کولین

بررسی بیوشیمی مغز بیماران دارای آلزایمر در دهه ۱۹۷۰ نشان داد که در سطح نئوکورتکس کمبود شدید استیل کولین و آنزیم مسوؤل سازنده آن کولین ترانسفریز وجود دارد (۴). این مطالعات همراه با آشکار شدن نقش استیل کولین در حافظه و یادگیری (۵) سبب تولید فرضیه «کمبود استیل کولینی» در بیماران آلزایمر شد. چندین داروی تقویت کننده استیل کولین بعدها برای درمان آلزایمر ساخته شدند که عبارت بودند از تکرین(۶) [1]، دُنَاپزیل(۷)[2]، ریواستیگمین(۸)[3] و گالانتامین(۹)[4]. تمام این تقویت کننده‌های کولینرژیکی برای درمان آلزایمر خفیف تا متوسط توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۱۰). تکرین بدلیل ایجاد عوارض شدید مانند مسمومیت کبدی کمتر تجویز می شود (۱۱).

مطالعات بعدی نشان داد داروهایی که تنها کمبود استیل کولین را جبران می‌کنند، نتایج ناامیدکننده‌ایی دارند (۱۲). این داروها حداکثر ۱۰ درصد بهبودی در تست Mini Mental Status Exam در طی شش ماه اول درمان ایجاد کردند (۱۳). بنابراین اختلال کولینرژیک به تنهایی مسوؤل اختلالات شناختی بیماران آلزایمر نمی‌باشد. (۱۴ و ۱۵) و استراتژیهای دیگر درمانی باید مورد توجه قرار گیرند.

۲– درمان‌های حفاظت‌کننده از نورون‌ها

در این روش درمانی، هدف محافظت از نورونها در مقابل آسیب‌ها و دژنراسیون می‌باشد.

۲–الف) ممانتین

ممانتین یک داروی آنتی‌گونیست گیرنده NMDA می‌باشد و تأثیر خوب و تحمل‌پذیری در بیماری آلزایمر نشان داده است (۱۶). ممانتین با مقابله علیه گیرنده‌های NMDA مانع آسیب منجر به مرگ نورون‌ها می‌گردد و بدین‌ترتیب علایم آلزایمر را

[1] Tacrine
[2] Donapezil
[3] Rivastigmine
[4] Galantamine

بهبودی می‌بخشد. ممانتین، تأثیر[5] خفیف دردرمان آلزایمر متوسط تا شدید در کارآزمائی‌های بالینی نشان داده است (۱۷). این تأثیر خفیف روی علایم شناختی در بیماران دارای آلزایمر ملایم نیز دیده شده است. داروی ممانتین بخوبی توسط بیماران تحمل می‌شود. به‌طور خلاصه باید گفت که ممانتین مانند مهار کننده‌های استیل کولینی تأثیر ملایمی در درمان آلزایمر خفیف تا متوسط دارد. در عین‌حال، ممانتین تنها داروی تأیید شده FDA برای درمان آلزایمر متوسط تا شدید می‌باشد.

۲-ب) درمان‌های ضد آمیلوئیدی

در دهه گذشته فرضیه آبشار آمیلوئیدی[6] در تحقیقات آلزایمر جایگاه حایز اهمیتی پیدا کرده است (۱۸). این تئوری بیان می‌دارد تجمع پروتئین بتاآمیلوئید مهمترین علت آسیب‌شناسی مغز بیماران دارای آلزایمر می‌باشد که سبب یک‌سری تغییرات پاتولوژیکی نورونها و نقایص شناختی بدنبال آن می‌گردد.

با توجه به این تئوری، مداخلات درمانی که بتاآمیلوئید را در مغز این بیماران کاهش دهد سبب بهبودی علایم آلزایمر می‌گردد. چندین راهکار درمانی برای تحقق این مسأله بوجود آمده است (۱۹). این راهکارهای درمانی عبارتند از مانع تشکیل بتاآمیلوئیدن شدن، مانع تجمع ذرات بتاآمیلوئید به پلاک‌های غیر محلول، مانع ورود بتا آمیلوئید به مغز از خون و تسریع در حل شدن پلاک‌های بتاآمیلوئیدی.

در درمان‌های ایمنی‌شناسی، هدف ایجاد سطح مناسبی از آنتی‌بادی‌های ضد بتا آمیلوئید می‌باشد (۲۰). اولین کارآزمایی بالینی ایمن سازی فعال[7] در بیماران آلزایمر بدلیل عوارض جانبی جدی مانند مننژیوسفالیت نیمه کاره رها شد (۲۱). در این مطالعه بهبودی ملایمی در وضعیت شناختی بیماران گزارش شد. اولین مطالعه ایمنی درمانی غیرفعال[8] نیزبا bapineuzumab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی علیه انتهای آمیلوئید بتا) همراه با عوارض جدی گزارش شد (۲۲). به‌طور واضح، مطالعات بیشتری لازم است تا داروهایی ایمن‌تر و مؤثرتر علیه بتا آمیلوئید تولید شود. تا الان، هیچ‌یک از درمانهای ضدآمیلوئیدی در مرحله ۳ کارآزمائی‌های بالینی موفق نبوده است اما چندین مطالعه در حال انجام می‌باشد.

۳- ایجاد نوروژنسیس

هیپوکاسپوس که معمولاً در بیماری آلزایمر دچار تغییرات آتروفیک می‌گردد با اختلال حافظه در بیماری آلزایمر ارتباط دارد (۲۳). نورونهای هیپوکاسپوس از آن‌جهت که توانایی باز ایجاد خود را دارند، منحصر به فرد هستند (۲۴). مطالعات مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد داروهای منع‌کننده باز جذب سروتونین می‌توانند باز ایجاد نورونهای هیپوکاسپوس را تقویت کنند (۲۷-۲۰) و در نتیجه حافظه را بهبود می‌بخشد. مولا و همکاران در یک مطالعه کارآزمایی بالینی نشان دادند که تقویت سیستم سروتونینی سبب بهبودی توانایی‌های ذهنی بیماران دارای اختلال ذهنی خفیف می‌شود (۲۸). در یک مطالعه دیگر، نشان داده شد که استفاده همزمان منع کننده‌های سروتونینی و منع کننده‌های استیل کولینتر از بهتر از منع کننده‌های استیل کولینتر به تنهایی فعالیتهای روزانه و عملکرد بیماران آلزایمر را بهبودی می‌بخشند (۲۹). با توجه به شواهد گسترده‌ایی که در مورد نقش سروتونین در شناخت و حافظه وجود دارد، اشمیت و همکاران نتیجه گرفتند که تقویت سروتونین باید در درمانهای تقویت حافظه به‌عنوان یک هدف بالقوه در نظر گرفته شود (۳۰).

[5] Passive immunotherapy
[6] Amyloid Cascaide
[7] active immunization
[8] Passive immunotherapy

ب) درمان‌های داروئی برای درمان اختلالات رفتاری

تخمین زده می‌شود که ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران دارای دمانس دارای اختلالات رفتاری و روان‌شناسی در زمانی حین بیماری شان هستند و این امر در بیماران بستری بیشتر دید ه می شود (۳۱). اختلالات رفتاری از مهمترین عوامل در کنترل این بیماران می‌باشد و می‌توانند ایجاد مشکلات فراوان برای نگهدارنده‌های آنها نماید (۳۲).

۱- ضد روان پریش‌ها

کارآزمائی‌های بالینی زیادی در مورد اثر ضد روان‌پریش‌ها بر اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر وجود دارد. مرور این کارآزمایی‌ها نشان می‌دهد که رسپریدون و الاتزاپین در کاهش خشونت و بی‌قراری بیماران آلزایمر مؤثر هستند اما این داروها همراه با عوارض جانبی جدی مانند حوادث مغزی عروقی همراه بوده‌اند (۳۳). اگرچه این داروها تأثیر خفیفی بر اختلالات رفتاری این بیماران دارند، اما بدلیل افزایش عوارض جانبی نباید به‌طور روتین برای بیماران دارای آلزایمر استفاده شوند. زمانی باید این داروها را بکار برد که سود آنها بیشتر از زیان آنها باشد.

درمان اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر یک ضرورت اجتناب ناپذیر می‌باشد اما، ضدروان پریش‌ها که معمولاً برای این منظور بکار می روند، درمان‌های رضایت بخشی نیستند (۳۴). لذا یافتن درمان‌های جایگزین برای ضد روان‌پریش‌ها یک اولویت درمانی می‌باشد.

۲- ضد تشنج‌ها

اخیراً دسته داروهای ضدتشنج با توجه به عوارض کمتر جهت سالمندان مدنظر قرار گرفته‌اند (۳۵). درمیان ضدتشنج‌ها، تنها کار با مازپین در درمان اختلالات رفتاری در مطالعات کارآزمائی بالینی کنترل شده مؤثر نشان داده شده است اما سدیم والیرات باوجودی که در مطالعات باز[9] تأثیر مثبت نشان داده بود در کارآزمائی‌های بالینی بعدی مؤثر نشان داده نشد (۳۶). تأثیر توپیرامات در کنترل اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر در یک مطالعه کار آزمایی بالینی به اندازه تأثیر رسپریدون نشان داده شده اما مطالعات بیشتری لازم است تا این نتایج اثبات شوند (۳۷). در آن مطالعه توپیرامات در دوز پائین (۵۰-۱۰۰ mg) سبب تحلیل حافظه نگشت. سایر مطالعات در زمینه تأثیر ضد تشنج‌ها مقدماتی می‌باشند و مطالعات بیشتر برای این امر در آینده لازم است.

۳- ضد افسردگی‌ها

مطالعات بیوشیمی نشان داده‌اند که کاهش انتقال دهنده عصبی سروتونین در ایجاد خشونت، اختلالات خواب، افسردگی و رفتارهای جنونی در بیماران آلزایمر نقش دارد (۳۹-۳۸). در مرور متون پزشکی، چندین کار آزمائی بالینی در مورد نقش ضدافسردگیهای سروتونینی در کنترل اختلالات رفتاری پیدا شد. فلوواکسامین در این زمینه موفق نبوده است (۴۰). اما چندین مطالعه باز و یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور نقش مثبت سیتالوپرام را در درمان اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزایمر نشان داده‌اند (۴۱ و ۴۲). مطالعات کارآزمایی بیشتر و بزرگتری برای اثبات تأثیر داروهای ضدافسردگی سروتونینی در درمان اختلالات رفتاری بیماران آلزایمری لازم است.

۴- تقویت کننده‌های شناختی

تفاوت آماری معناداری بین داروهای تقویت کننده استیل کولینی و دارونما در کنترل اختلالات رفتاری بیماران دارای آلزلیمر در ۱۴ مطالعه کارآزمائی بالینی مشاهده گشت (۴۳). این تأثیر درمانی بین ۲ تا ۶/۲ نمره در

[9] Open study

Neuropsychiatry Inventory گزارش شده است. با توجه به محدودیت‌های استفاده از ضد روان پریشها و عوارض جانبی همراه آنها، داروهای تقویت کننده استیل کولین می‌توانند در این زمینه بیشتر مورد مطالعه قرار گیرند. ممانتین نیز نشان داده است که می‌تواند علایم رفتاری را در بیماران آلزایمر بطور خفیف بهتر کند (۴۴).

۵- سایر درمان‌ها

دسته بنزودیازپین‌ها تنها باید در صورت نیاز و کوتاه مدت استفاده شوند. در مورد سایر داروها مثل ترازادون، بتابلاکرها، بوسپیرون و ترکیبات استروژنی مطالعات کافی در مورد اثرگذار بودن‌شان وجود ندارند (۴۵).

با توجه به نتایج نا امید کننده درمان‌های کنونی برای اختلالات شناختی بیماران آلزایمر مطالعات بیشتری جهت یافتن درمان‌های بی خطرتر و مؤثرتر لازم است. داروهای ضد روان پریشی، که درمان رایج برای اختلالات رفتاری بیماران آلزایمر هستند، با عوارض جدی همراه می‌باشند. بنابراین یافتن داروهای بهتر و مؤثرتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

References:

1.Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin Neurosci 2009; 11: 111-28.
2.Bowen DM, Smith CB, White P, et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. Brain 1976; 99: 459–96.
3.Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer’s disease. Lancet 1976; 2: 1403.
4.Perry EK, Gibson PH, Blessed G, et al. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxlyase activities in necropsy brain tissue. J Neurol Sci 1977; 34: 247–65.
5.Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging. Arch Neurol 1974; 30: 113–21.
6.Summers WK. Tacrine, and Alzheimer's treatments. J Alzheimers Dis 2006; 9:439-45.
7.Tsuno N. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother 2009 ; 9: 591-8.
8.Birks JJ, Grimley Evans J, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease.
Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD001191.
9.Prvulovic D, Hampel H, Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010 ; 6:345-54.
10.Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD005593.
11.Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. Psychiatr Danub 2009; 21:108-13.
12.Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer’s disease: the emerging role of functional imaging. europsychopharmacology 1998; 18: 407–30.
13.Neugroschl JA, Kolevzon A, Samuel SC, et al. In: Sadock BJ, Sadock VA editors. Comprehensive Text Book of Psychiatry. 8th ed. Philadelphia: LWW; 2005: 1068-92.
14.Wenk GL, Pierce DJ, Struble RG, et al. Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. Neurobiol Aging 1989; 10: 11–9.
15.Palmer AM , DeKosky ST. Monoamine neurons in aging and Alzheimer’s disease. J Neural Transm Gen Sect 1993; 91: 135–59.
16.Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. Clin Interv Aging 2009; 4: 367-77.
17.McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2: CD003154.
18.Creed MC, Milgram NW. Amyloid-modifying therapies for Alzheimer's disease: therapeutic progress and its implications. Age (Dordr) 2010; 32: 365-84.
19.Giuffrida ML, Caraci F, De Bona P, et al. The monomer state of beta-amyloid: where the Alzheimer's disease protein meets physiology. Rev Neurosci 2010; 21: 83-93
20.Cribbs DH. Abeta DNA vaccination for Alzheimer's disease: focus on disease prevention. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010 ; 9: 207-16.
21.Lemere CA, Maier M, Jiang L, et al. Amyloid-

beta immunotherapy for the prevention and treatment of Alzheimer disease: lessons from mice, monkeys, and humans. Rejuvenation Res. 2006; 9: 77-84.
22.Frisardi V, Solfrizzi V, Imbimbo PB, et al.Towards disease-modifying treatment of Alzheimer's disease: drugs targeting beta-amyloid. Curr Alzheimer Res 2010;7: 40-55.
23.Erkinjuntti T, Lee DH, Gao F, et al. Temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Arch Neurol 1993; 50: 305–10.
24.Gould E, McEwen BS, Tanapat P, et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. J Neurosci 1997; 17: 2492–8.
25.Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. Mol Psychiatry 2000; 5: 262–9.
26.Manev R, Uz T, Manev H. Fluoxetine increases the content of neurotrophic protein S100beta in the rat hippocampus. Eur J Pharmacol 2001; 420: R1-2.
27.Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. J Neurosci 2000; 20: 9104–10.
28.Mowla A, Mosavinasab M., Pani A.: Study the effects of fluoxetine on the cognition of patients with mild cognitive impairments: a double –blind, placebo controlled, clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 2007 ; 27: 67-70.
29.Mowla A, Mousavinasab M, Haghshenas H, et al. Does Serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind Placebo-Controlled Clinical Trial. J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 484-7.
30.Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, et al. Serotonin and human cognitive performance. Curr Pharm Des 2006; 12: 2473–86.
31.Lawlor B. Managing behavioral and psychological symptoms in dementia. Br J Psychiatry 2002; 181: 463-5.
32.Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, et al. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. Gerontologist 1995; 35: 771-91.
33.Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD003476.
34.Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 354-61.
35.Sommer BR, Fenn HH, Ketter TA. Safety and efficacy of anticonvulsants in elderly patients with psychiatric disorders: oxcarbazepine, topiramate and gabapentin. Expert Opin Drug Saf 2007; 6:133-45.
36.Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). Encephale 2008; 34: 409-15.
37.Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate with risperidone for treatment of Behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease: A double-blind randomized clinical trial. J Clin Psychopharmacol 2010; 30: 40-3.
38.Lawlor BA. Serotonin and Alzheimer's disease. Psychiat Ann 1990; 20: 567–70.
39.Pollock BG, Rosen J, Mulsant BH. Antipsychotics and selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of behavioral disturbances in dementia of the Alzheimer type: a review of clinical data. Consultant Pharmacist 1999; 11: 1251–8.
40.Olafsson K, Jorgensen S, Jensen HV, et al. Fluvoxamine in the treatment of demented elderly patients: a double-blind, placebo-controlled study. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 453-6.
41.Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. Br J Psychiatry 1990; 157: 894-901.
42.Pollock BG, Mulsant 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: 460–5.
43.Grimmer T, Kurz A. Effects of cholinesterase inhibitors on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a systematic review. Drugs Aging 2006 ; 23: 957-67.
44.Schmidt R, Baumhackl U, Berek K, et al. Memantine for treatment of behavioral disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in outpatient services in Austria. Neuropsychiatr 2010; 24: 125-31.
45.Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. Can J Psychiatry 2007; 52: 630-46.