

## Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

## Διαταραχές του Καρδιακού Ρυθμού Μετά από Χορήγηση Αναστολέων της Ακετυλοχολινεστεράσης σε Ασθενείς σε Άνοια

ΜΑΝΩΛΗΣ ΦΟΥΚΑΡΑΚΗΣ, ΑΝΤΩΝΗΣ ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΖΑΝΙΔΑΚΗΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΟΥΤΟΥΝΤΖΑΚΗΣ, ΑΛΚΙΒΙΑΔΗΣ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική Βενιζέλειο-Πανάνειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Βραδυαρρυθμία,  
συγκοπτή, άνοια,  
αναστολείς  
χολινεστεράσης.**

Περιγράφουμε δύο περιπτώσεις ασθενών με νόσο Alzheimer, οι οποίοι προσήλθαν λόγω συγκοπτικού επεισοδίου μετά την έναρξη αγωγής με αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης. Στην πρώτη περίπτωση άνδρας 83 ετών με νόσο Alzheimer ανέπτυξε βραδυαρρυθμία μετά από έναρξη αγωγής με donepezil, η οποία όμως αποκαταστάθηκε σε φλεβοκομβικό ρυθμό την 3η ημέρα νοσηλείας μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Στη δεύτερη περίπτωση γυναίκα 86 ετών προσήλθε με ΗΚΓϊκή εικόνα πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού ένα μήνα μετά την έναρξη αγωγής με γαλανταμίνη. Πρόκειται για παρενέργειες αυτών των φαρμάκων, που συχνά διαλανθάνουν των θεραπόντων Νευρολόγων-Ψυχιάτρων, αλλά και των Καρδιολόγων. Επιχειρούμε μια σύντομη αναφορά για το συγκεκριμένο θέμα με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

Ημερ. παραλαβής  
εργασίας:  
17 Μαρτίου 2011·  
Ημερ. αποδοχής:  
7 Σεπτεμβρίου 2011

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Φουκαράκης Μανώλης

Ζαχαριουδάκη 12,  
713 05 Ηράκλειο  
Κρήτης  
e-mail: [nfouk@hotmail.com](mailto:nfouk@hotmail.com)

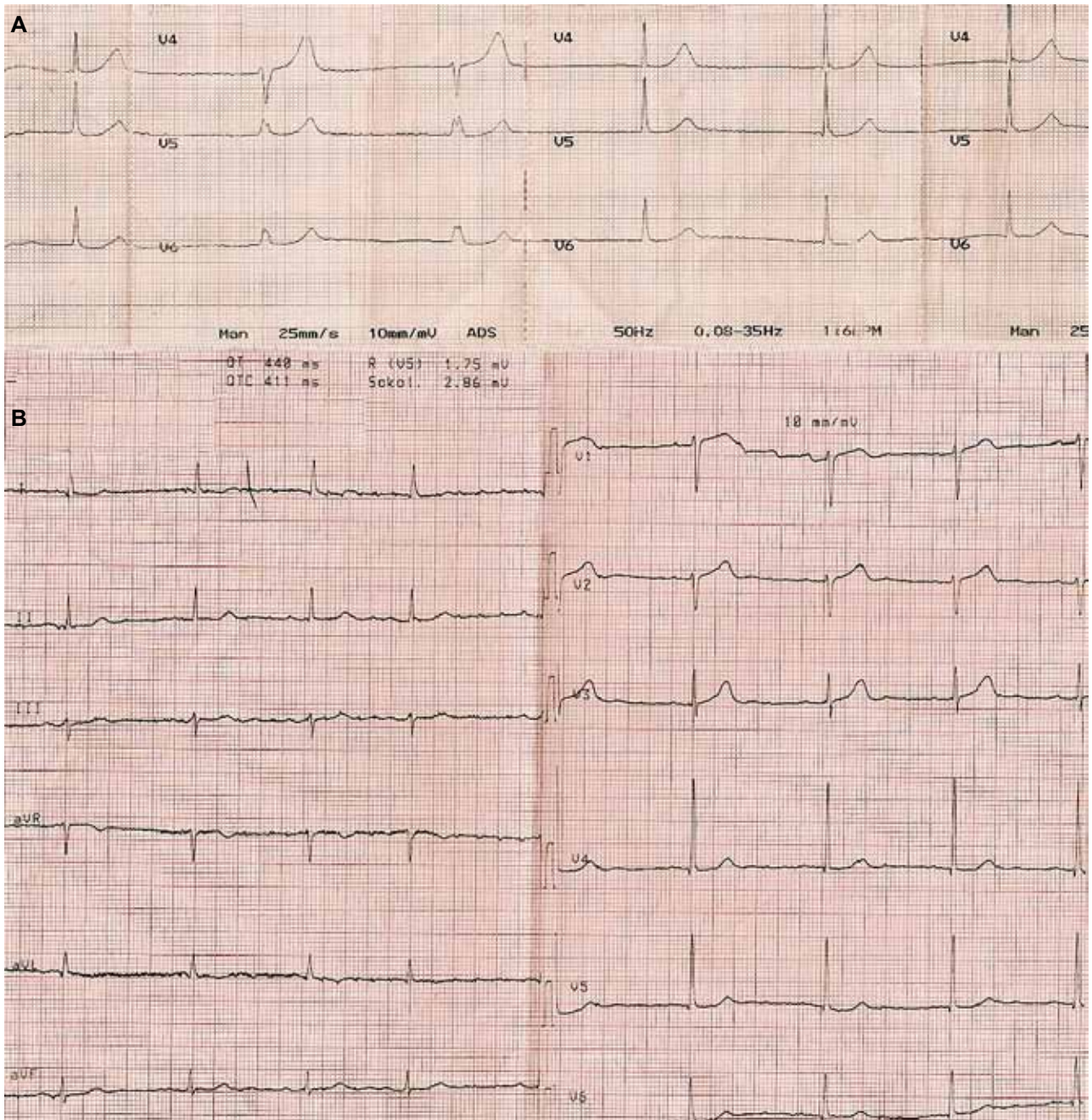
**Η** νόσος Alzheimer είναι μια προοδευτική εκφυλιστική νόσος του ΚΝΣ και η πιο συχνή μορφή άνοιας.<sup>1-3</sup> Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AAX) είναι φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως σε ασθενείς με ήπια έως και μέτρια μορφή της νόσου Alzheimer. Λόγω της χολινεργικής δράσης τους προκαλούν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας.<sup>4,5</sup> Συμπτωματικές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού θεωρούνται ασυνήθιστες με AAX σε θεραπευτικές δόσεις. Εμείς αναφέρουμε δύο περιστατικά με νόσο Alzheimer τα οποία προσήλθαν με βραδυαρρυθμία μετά την έναρξη θεραπείας με AAX.

### Περιγραφή περιπτώσεων

#### Περίπτωση 1η

Άνδρας 83 ετών, προσήλθε στο Τμήμα Επει-

γόντων Περιστατικών λόγω αισθήματος καταβολής και αναφερόμενου προσυγκοπτικού επεισοδίου. Βρισκόταν υπό αγωγή με donepezil 10 mg λόγω νόσου Alzheimer από μηνός. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ) υπό αγωγή με ιβεσαρτάνη, δυσλιπιδαιμία υπό ατορβαστατίνη και ήπια ΧΝΑ, ενώ υπήρχε ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό. Κατά την προσέλευση του η ΑΠ ήταν 90/70 mmHg και οι σφύξεις 40/min. Από τον ΗΚΓ έλεγχο διαπιστώθηκε ρυθμός διαφυγής με εναλλαγή στενών και ευρέων QRS με ανυπαρξία κολπικής δραστηριότητας (Εικόνα 1Α). Οι καρδιακοί τόνοι ήταν φυσιολογικοί χωρίς επιπρόσθετους τόνους, με ήπιο «σκληρυντικό» φύσημα στην εστία ακρόασης της αορτικής βαλβίδας, ενώ δεν υπήρχαν σημεία ορθοστατικής υπότασης. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός χωρίς στοιχεία δομικής καρδιακής βλάβης, όπως και η γενική αίματος και ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος. Η ακτινογραφία θώρακος



**Εικόνα 1.** 1η Περίπτωση. Α. ΗΚΤγράφημα εισαγωγής με εικόνα ρυθμού διαφυγής με εναλλαγές «ευρέων» και «στενών» QRS. Β. ΗΚΤγράφημα εξιτηρίου χωρίς διαταραχές αγωγής.

έδειξε φυσιολογικό καρδιοθωρακικό δείκτη. Ο έλεγχος των θυρεοειδικών ορμονών ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Λόγω των συμπτωμάτων, της βραδυκαρδίας και του ρυθμού διαφυγής τέθηκε σε αγωγή με ισοπρεναλίνη με σταδιακή αποκατάσταση του ρυθμού σε φλεβοκομβικό με 70 bpm. Στον ασθενή διεκόπη άμεσα η λήψη της δονεπεξίλης. Την 2η ημέρα έγινε σταδιακή διακοπή της ισοπρεναλίνης και την 5η ημέρα νοσηλεί-

ας τέθηκε Holter ρυθμού 24ωρου το οποίο κατέδειξε 24ωρο φλεβοκομβικό ρυθμό με μέση συχνότητα 56 σφ/λεπ. Στον ασθενή έγινε μάλαξη καρωτιδικού βολβού η οποία δεν κατέδειξε παθολογική απάντηση. Ο ασθενής εξήλθε την 6η ημέρα νοσηλείας ασυμπτωματικός σε φλεβοκομβο (Εικόνα 1B) με σύσταση για διακοπή της δονεπεξίλης και επανέλεγχο με Holter ρυθμού σε 15 ημέρες. Στην επανεκτίμηση ο ασθενής ήταν και πά-

λι ασυμπτωματικός με φλεβοκομβικό ρυθμό και με φυσιολογικά ευρήματα στο Holter ρυθμού 24ωρου. Συνεστήθη εκ νέου Holter ρυθμού και παρακολούθηση σε αρρυθμολογικό ιατρείο επί επιμονής συμπτωμάτων για το ενδεχόμενο διενέργειας ΗΦΜ και τοποθέτησης μόνιμου τεχνητού βηματοδότη (MTB).

### Περίπτωση 2η

Γυναίκα ετών 86, με νόσο Alzheimer από ετών προσήλθε λόγω αισθήματος ζάλης και συγκοπτικού επεισοδίου. Στο ΗΚΓ παρατηρήθηκε πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός (Εικόνα 2Α). Η ασθενής βρισκόταν υπό αγωγή με ραμιπρίλη λόγω αρτηριακής υπέρτασης, γλιμεπιρίδη και μετροφομίνη λόγω σακχαρώδη διαβήτη, υδροξυουρία λόγω ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης και λεβοθυροξίνη λόγω υποθυρεοειδισμού. Ελάμβανε γαλανταμίνη 4 mg την οποία είχε ξεκινήσει 20 ημέρες πριν. Η ασθενής είχε ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό. Κατά την εισαγωγή της η ΑΠ ήταν 100/60 mmHg και οι σφύξεις 25/λεπ. Από την αντικεμενική εξέταση καρδιακοί τόνοι κ.φ., χωρίς επιπρόσθετους τόνους ή φυσηήματα. Η ακτινογραφία θώρακος χωρίς παθολογικά ευρήματα. Το υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν φυσιολογικό χωρίς στοιχεία δομικής καρδιακής βλάβης, όπως επίσης και ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος (βιοχημικές εξετάσεις και έλεγχος θυρεοειδής). Μετά από έναρξη αγωγής με χαμηλές δόσεις ενδοφλέβιας ισοπρεναλίνης ο ρυθμός αποκαταστάθηκε άμεσα σε φλεβοκομβικό με 1ου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (Εικόνα 2Β). Έγινε άμεση διακοπή της γαλανταμίνης. Τις επόμενες 2 ημέρες έγινε σταδιακή διακοπή της ισοπρεναλίνης. Στο ΗΚΓ γραφήμα υπήρχε φλεβοκομβικός ρυθμός με οριακά παρατεταμένο PR διάστημα. Τέθηκε Holter ρυθμού 24ωρου το οποίο κατέγραψε φλεβοκομβικό ρυθμό χωρίς παύσεις, χωρίς διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής πέραν του παρατεταμένου PR διαστήματος και μέση συχνότητα 50 σφ/λεπ. Η ασθενής εξήλθε με οδηγίες για διακοπή της γαλανταμίνης και συνεστήθη νευρολογική-ψυχιατρική εκτίμηση για χορήγηση νέας αγωγής και επανεκτίμηση με Holter ρυθμού 24ωρου. Μετά από 7 ημέρες η ασθενής προσήλθε λόγω συγκοπτικού επεισοδίου με ΗΚΓ εικόνα και πάλι πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού (Εικόνα 2Γ). Από την αγωγή της διαπιστώθηκε ότι ελάμβανε ριβαστιγμίνη 3 mg ημερησίως, έπειτα από συνεννόηση με τον ψυχίατρο της. Λόγω της υποτροπής του πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού στην ασθενή, υπό τη χορήγηση νέου AAX, έγινε εμφύτευση MTB (VDD) έπειτα από επι-

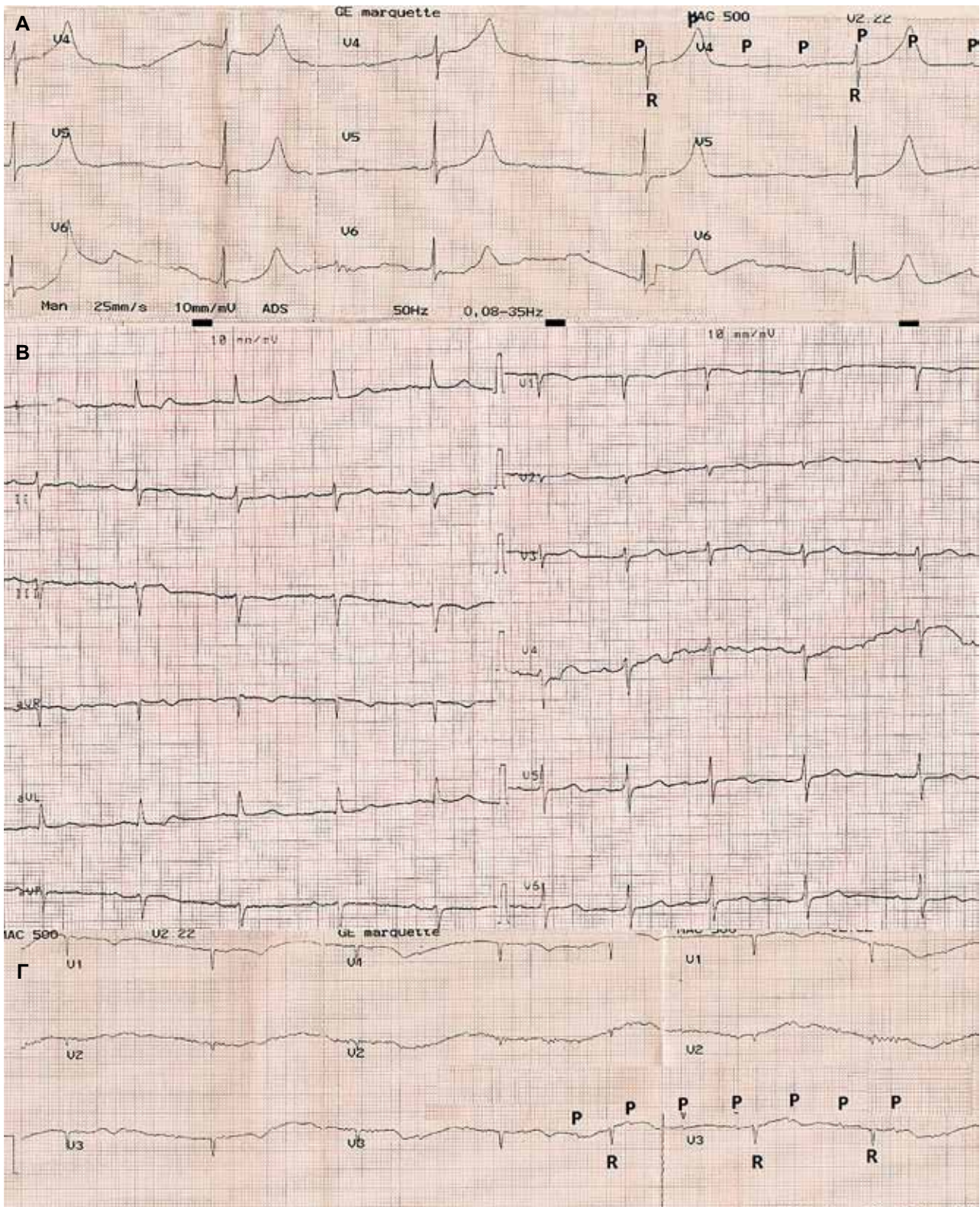
κοινωνία με τον ψυχίατρο της ο οποίος έκρινε απαραίτητο τη συνέχιση της αγωγής με AAX. Μετά την εμφύτευση του βηματοδότη η ασθενής παρέμεινε ασυμπτωματική, ενώ έγινε αύξηση της δόσης της ριβαστιγμίνης σε 6 mg.

### Συζήτηση

Οι AAX είναι μια κατηγορία φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της νόσου Alzheimer με βάση τη γνώση ότι η ακετυλοχολίνη είναι βασικός νευροδιαβιβαστής στη λειτουργία της μνήμης. Στόχος αυτών των φαρμάκων είναι η ενίσχυση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης, μέσω αναστολής της ακετυλοχολινεστεράσης, ένζυμων που διασπούν την ακετυλοχολίνη στη συναπτική σχισμή. Ανάμεσα στους AAX διακρίνονται, η doneπεξίλη ένας αναστρέψιμος αναστολέας με χρόνο ημίσειας ζωής 70 ώρες, ο οποίος μεταβολίζεται στο κυτόχρωμα P450, η ριβαστιγμίνη νεότερος δεύτερης γενιάς αναστολέας με χρόνο ημίσειας ζωής 1,5 ώρα και μεταβολισμό ο οποίος δεν συνδέεται με το κυτόχρωμα P450 και η γαλανταμίνη με χρόνος ημίσειας ζωής 7 ώρες και μεταβολισμό στο κυτόχρωμα P450.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες τους είναι η ναυτία, ο εμετός, η διάρροια, η κεφαλαλγία, η ανορεξία, η ζάλη και η συγκοπή.<sup>4,6-11</sup> Οι χολινεργικά εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον καρδιακό ρυθμό (συμπτωματική βραδυκαρδία, πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός) σχετίζονται με τη διέγερση του παρασυμπαθητικού και μπορεί να οδηγήσουν μέχρι την εμφύτευση MTB.<sup>10</sup>

Σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003 οι Bordier και συν εξέτασαν τρεις περιπτώσεις οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με doneπεξίλη και βίωσαν συγκοπή, όπου διαπιστώθηκε βραδυαρρυθμία σε δύο από αυτές. Οι συγγραφείς επίσης αναφέρουν ότι η εμφύτευση βηματοδότη αντί της διακοπής της doneπεξίλης φαινόταν δικαιολογημένη.<sup>12</sup> Ο Shepherd και συν δημοσίευσαν μία περίπτωση όπου αναπτύχθηκε προσωρινή βραδυκαρδία η οποία σχετίστηκε με υπερβολική δόση doneπεξίλης και επιτυχώς θεραπεύτηκε με χορήγηση ατροπίνης.<sup>13</sup> Σε μια πληθυσμιακή μελέτη η οποία έλαβε χώρα στο Οντάριο του Καναδά διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ της χρήσης AAX και συγκοπής από τον Απρίλη του 2002 έως το Μάρτιο του 2004.<sup>14,15</sup> Εντοπίστηκαν 19.803 ηλικιωμένα άτομα τα οποία ελάμβαναν AAX και 61.499 μάρτυρες που δεν ελάμβαναν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι επισκέψεις στο νοσοκομείο για συγκοπή ήταν πιο συχνές σε άτομα που ελάμβαναν AAX σε σχέση με τους μάρ-



**Εικόνα 2.** 2η Περίπτωση. Α. ΗΚΓράφημα εισαγωγής με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό με «στενά» QRS. Β. ΗΚΓράφημα εξιτηρίου με α' βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Γ. ΗΚΓράφημα επανεισαγωγής με πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό με «στενά» QRS.

τυρες (35,1 έναντι 18,6 περιστατικά ανά 1000 άτομα-χρόνο). Άλλα συμβάντα που σχετίζονταν με συγκοπή ήταν επίσης συχνότερα μεταξύ των ατόμων που ελάμβαναν ΑΑΧ σε σύγκριση με τους μάρτυρες όπως οι επισκέψεις στο νοσοκομείο λόγω βραδυκαρδίας (6,9 έναντι 4,4 συμβάντα ανά 1.000 άτομα), η εμφύτευση ΜΤΒ (4,7 έναντι 3,3 συμβάντα ανά 1.000 άτομα) και τα κατάγματα ισχίου (22,4 έναντι 19,8 συμβάντα ανά 1.000 άτομα).

Εναλλακτική θεραπεία των ΑΑΧ είναι η μεμαντίνη, ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων ΝΜDΑ, η οποία έχει λάβει έγκριση για την άνοια μετρίου ή σοβαρού βαθμού. Αν και δεν υπάρχει άμεση συσχέτιση του τρόπου δράσης της με βραδυαρρυθμικές επιπλοκές, αναφορές στη βιβλιογραφία τη συσχετίζουν με περιστατικά, όπου εμφανίστηκε βραδυκαρδία και συγκοπή.<sup>16</sup>

Στη δική μας περίπτωση των ασθενών θεωρήθηκε ότι, καθώς απουσίαζε δομική καρδιακή νόσος και άλλη φαρμακευτική αγωγή που θα μπορούσε να προκαλέσει βραδυαρρυθμία, η κλινική εικόνα των ασθενών θα μπορούσε να σχετίζεται με τη χρήση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων σε ένα έδαφος προϋπάρχουσας λανθάνουσας νόσου φλεβοκόμβου ή διαταραχής της κολποκοιλιακής αγωγής. Καθώς οι ασθενείς παρέμειναν ασυμπτωματικοί με φυσιολογικά ΗΚΓ και Holter 24ωρου δεν τοποθετήθηκε άμεσα ΜΤΒ. Στη δεύτερη περίπτωση η υποτροπή του κολποκοιλιακού αποκλεισμού και η ανάγκη κατά τον ψυχίατρο χορήγησης των συγκεκριμένων φαρμάκων έκριναν απαραίτητη την τοποθέτηση ΜΤΒ.

Συμπερασματικά, παρόλο που οι ΑΑΧ χρησιμοποιούνται ευρέως πια στη νόσο Alzheimer η χρήση τους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διαταραχών του καρδιακού ρυθμού σε αυτό τον πληθυσμό των ηλικιωμένων ατόμων, που προϋπάρχουν συμπτωτικές ή λανθάνουσες διαταραχές παραγωγής ή αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος από το φλεβόκομβο ή τον κολποκοιλιακό κόμβο. Δυστυχώς πρόκειται για μια συχνά μη αναγνωρίσιμη παρενέργεια καθώς δεν τονίζεται ή δεν αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες τόσο της συγκοπής όσο και της άνοιας.<sup>17,18</sup>

Από μεταanalύσεις μελετών με τη χρήση των ΑΑΧ στην άνοια φαίνεται να υπάρχει μια μικρή βελτίωση των γνωσιακών ικανοτήτων και της ικανότητας εκπλήρωσης των καθημερινών δραστηριοτήτων, με τη βελτίωση αυτή όμως, να αφορά ένα μέρος των ασθενών που έλαβαν την αγωγή, ενώ παράλληλα δεν τεκμηριώνεται κάποιο σημαντικό μακροχρόνιο όφελος καθώς παρατηρείται μείωση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας.<sup>19-21</sup> Για το λόγο αυτό ο κίνδυ-

νος των προαναφερθέντων μη αναγνωρίσιμων σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα οφέλη των φαρμάκων από το νευρολόγο, που συνταγογραφεί αυτά τα φάρμακα, αφού λάβει προσεκτικό καρδιολογικό ιστορικό του ασθενή και εκτιμήσει τον καρδιακό ρυθμό. Σε οποιαδήποτε αμφιβολία θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία με το θεράποντα καρδιολόγο και στην έναρξη της θεραπείας αλλά και σε κάθε τιτλοποίηση της δόσης, ώστε να προλαμβάνεται η πιθανότητα ενός συγκοπτικού επεισοδίου, το οποίο σε ένα ηλικιωμένο άτομο μπορεί να επιφέρει ένα σοβαρό τραυματισμό. Επίσης θα πρέπει να σταθμίζεται και να εξατομικεύεται το κόστος-όφελος της χρήσης των ΑΑΧ, σε άτομα που εμφανίζουν διαταραχές του ρυθμού μετά τη χορήγηση αγωγής, καθώς μόνο εάν υπάρχει σημαντικά αποδεδειγμένο όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας στο συγκεκριμένο ασθενή η τοποθέτηση συσκευής μόνιμης βηματοδότησης είναι αναγκαία.

## Βιβλιογραφία

1. Fox PJ, Kohatsu N, Max W, et al. Estimating the costs of caring for people with Alzheimer disease in California 2000-2040. *J Public Health Policy*. 2001; 22: 88-97.
2. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000; 54: S10-S15.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology*. 2000; 54: S4-S9.
4. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs*. 2001; 61: 41-525.
5. Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Symptomatic sinus bradycardia associated with donepezil. *Rev Neurol*. 1999; 28: 1070-1072.
6. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001; 61: 41-52.
7. Homma A, Takeda M, Imai Y, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, doubleblind, placebo-controlled study in Japan. *E2020 Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000; 11: 299-313.
8. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in Alzheimer's disease. *The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology*. 2000; 54: 2269-2276.
9. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999; 318: 633-638.
10. Savci V, Gurun MS, Cavun S, et al. Cardiovascular effects of centrally injected tetrahydroaminoacridine in conscious normotensive rats. *Eur J Pharmacol*. 1998; 346: 35-41.
11. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, et al. Effects of a flexible

- galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71: 589-595.
12. Bordier P, Garrigue S, Barold SS, et al. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace*. 2003; 5: 429-431.
  13. Shepherd G, Klein-Schwartz W, Edwards R. Donepezil overdose: a tenfold dosing error. *Ann Pharmacother*. 1999; 33: 812-815.
  14. Gill SS, Bronskill SE, Mamdani M, et al. Representation of patients with dementia in clinical trials of donepezil. *Can J Clin Pharmacol*. 2004; 11: e274-e285.
  15. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 808-813.
  16. Gallini A, Sommet A, Montastruc JL. Does memantine induce bradycardia? A study in the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; 17: 877-881.
  17. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, et al; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 370-378.
  18. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*. 2006; 113: 316-327.
  19. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003; 289: 210-216.
  20. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 379-397.
  21. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 5-56.