

## 치매의 약물치료

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 재활의학교실

한수정 · 백남종

## Pharmacological Treatment of Dementia

Soo-Jung Hahn, M.D. and Nam-Jong Paik, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine

Pharmacological interventions are critical in dementia treatment to prevent disease progression. In this review, we aim to summarize and discuss about the current developments and recommendations in the pharmacological treatment of dementia. Cholinesterase inhibitors have demonstrated efficacy for Alzheimer's disease, mixed pathology with vascular dementia and Parkinson's disease dementia. The comparison study revealed no difference between each cholinesterase inhibitors. A high incidence of side effects of cholinesterase inhibitors could lower compliance. In this case, changing to the other drug or trying a transdermal type could be the solution. Memantine, a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, has proven to improve function at moderate to severe dementia and for dementia with Lewy body. But there are still insufficient evidences for the combination of a cholinesterase inhibitors and memantine. Discontinuing medicine in moderate to severe dementia may lead to worsening of cognitive function. For this reason, improving patients' compliance is important and for drug selection we should consider the type of dementia, severity of cognitive impairment and side effects of each medicine. Noncognitive symptoms, behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are common and can dominate disease presentation. For depression, selective serotonin reuptake inhibitors could be effective. Atypical antipsychotics could be used for other neuropsychological symptoms such as agitation, aggression, delusions and hallucinations. (**Brain & NeuroRehabilitation 2015; 8: 19-23**)

**Key Words:** alzheimer disease, cholinesterase inhibitors, dementia, vascular dementia

### 서 론

재활의학과적인 측면에서 치매에 대한 접근으로 다학제적 인지재활이 필수적이지만, 치매의 진행속도를 늦추기 위한 다양한 약물치료의 병행이 중요하다는 것에는 이견이 없을 것이다. 치매의 약물치료는 경증의 치매를 가능한 오래 유지하고, 일상생활에서 보호자의 지속적인 도움이 필요한 말기치매의 시기를 늦출 수 있다는 점에서 중요하다. 이는 질병의 완치가 아닌, 질병경과의 조절(disease modifying)을 목표로 한다는 점, 약물치료로 증상의 호전을 기대하기보다는 기능의 감소를 늦춰준다는 사실을 받

드시 환자와 보호자들에게 인식시키는 것이 장기간의 치매 치료에 있어 순응도를 높이는 데 필수적이다.

본 글에서는, 현재까지 개발된 치매약물에 대한 소개와 최근까지 입증된 효과를 정리하여 일반적으로 권고되는 약물치료에 대해 알아보고자 한다.

### 본 론

현재 FDA에 의해 승인된 치매 약물은 4종류로, 크게 두 가지 기전으로 작용한다. Cholinesterase inhibitor는 알츠하이머 치매에서 감소되는 신경전달물질 AChtylcholine의 분해를 억제한다. NMDA (N-methyl-D-aspartate)수용체 길항제는 신경 내 흥분독성을 일으키고, 뇌가소성을 저해하는 glutamate의 전달체계를 억제함으로써 치매의 경과를 늦추는 효과를 가진다.

Correspondence to: Nam-Jong Paik, Department of Rehabilitation Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 173-82 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea  
Tel: 031-787-7731, Fax: 031-712-3913  
E-mail: njpaik@snu.ac.kr

### 1) Cholinesterase inhibitor (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine)

알츠하이머 치매에서 아세틸콜린의 활성도는 감소되어 있다고 알려져 있다. 이는 콜린성 신경연접의 수가 줄어들어 아세틸콜린 합성이 감소되며, 콜린성 신경세포의 감소로 생기는 현상이다. 또한 기전은 알려져 있지 않지만 아밀로이드반(Amyloid plaque)의 형성과 아세틸콜린의 감소가 연관되어 있다는 보고가 있다. Cholinesterase inhibitor는 아세틸콜린의 분해를 억제함으로써 신경연접 내의 아세틸콜린 농도를 증가시킬 수 있고, 이것이 인지기능의 향상을 유도하게 된다.

1996년 FDA에서 승인된 Donepezil (Aricept<sup>®</sup>)은 70시간의 긴 반감기를 가지고 있어 1일 1회용법이 가능하며, 혈관성 치매에서도 사용이 허가되었다는 점이 장점이다. 하루 5 mg으로 시작하여 최고 23 mg까지 복용할 수 있다. 기존 5 mg, 10 mg 제제는 경증-중등도 치매에 사용이 되었으며 최근 개발된 23 mg제제에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. Cumming 등<sup>1</sup>에 따르면, 1467명의 중등도-중증 치매환자(MMSE 0~20)를 대상으로 10 mg에서 23 mg으로 donepezil 용량을 증가시킨 것은 인지저하에 대해 효과가 있다고 보고되었다. 이러한 용량-효과 관계를 기반으로 저용량은 경증-중증의 치매에, 23 mg 고용량은 심한 치매(MMSE 0~16)환자에 사용될 수 있겠다. 그러나 고용량의 약제에서 부작용이 높게 보고되므로 이에 대한 충분한 경험과 지식에 기반한 처방이 이루어져야 한다.

Rivastigmine (Exelon<sup>®</sup>)은 acetylcholinesterase과 butyrylcholinesterase을 동시에 억제한다. 하루 3 mg (1.5 mg 1일 2회)로 시작하여 최대 총 12 mg (6 mg 1일 2회)까지 증량 가능하며, 특히 파킨슨병 치매에서의 효과가 가장 잘 입증되어 있는 약제이다. 또한 acetylcholinesterase에 의해 바로 대사되어 다른 약물과의 상호작용이 적다는 장점이 있다. Galantamine (Reminyl<sup>®</sup>)은 acetylcholinesterase을 억제하는 작용 이외에도, 심한 치매에서 소실되는 nicotinic receptor와도 유사한 구조를 가지고 있어 이에 따른 잠재적 이득이 있을 것이라고 생각되는 약물이다. 8 mg (4 mg 1일 2회)로 시작하여 최대 총 24 mg까지 투여 가능하며, 서방형 제제가 있어 하루 한 번 투여가 가능하다. 다른 약제에 비해 순응도가 낮다고 하나 집중력 개선에 좀 더 효과적이라는 보고가 있다.

이러한 Cholinesterase inhibitor의 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 식욕감퇴, 복통 등의 소화기 계통의 부작용이 일반적이며, 심장 미주신경작용을 증가시켜 서맥(bradycardia)이 있는 환자에서는 주의가 필요하다. 경구제제로

는 donepezil의 부작용이 적다고 알려져 있으며, 최근에 개발된 rivastigmine 경피제제(Exelon<sup>®</sup> patch)는 대사속도가 느리며 체내 약물농도의 변화가 적어 경구제제와 비슷한 효과를 보이며 소화기계 부작용이 1/3가량 적다는 장점이 있다.<sup>2</sup> 경피제제는 몸의 상부(상박, 등, 흉부)에 부착하는 경우 체내 약물농도가 더 높다고 알려져 있으며 피부 발적, 가려움증 등의 부작용이 생길 수 있어 2주 이내에 같은 부위에 부착하는 것은 피해야 한다.

최근까지 제시된 가이드라인으로는, cholinesterase inhibitor는 알츠하이머 치매에 가장 권고되는 약제이다. 또한 혈관성 치매와 동반된 알츠하이머 치매와 파킨슨병 치매에도 사용이 가능하다.<sup>3</sup> 현재까지 혈관성 치매 환자에게 cholinesterase inhibitor를 사용한 대규모 연구 결과 인지 및 전반적인 기능에 미치는 효과는 아직 논란의 여지는 있으나 비교적 긍정적이라고 생각된다.<sup>4,6</sup> 특히 rivastigmine에 대한 혈관성 치매의 연구에서 나이에 대한 인지기능의 효과를 비교하였을 때, 노인에서의 효과가 크다고 보고되어 알츠하이머 치매가 혈관성 치매와 동반될 것이라고 생각되는 경우 사용이 권고된다.<sup>7</sup> 반면 젊은 혈관성 치매 환자의 경우 아직 cholinesterase inhibitor의 효과에 대해서는 논란의 여지가 있다는 점을 염두에 두어야 한다.<sup>8</sup> 최근 중요성이 부각되는 최소인지장애(mild cognitive impairment)를 대상으로 한 약물치료의 연구는 아직 그 결과의 일관성이 없는 상태이다. 치매 전 단계로서의 중요성을 고려할 때 인지치료가 필요하며 약물사용에는 신중함이 필요하다.

각 약제 간의 비교를 한 여러 연구가 있었으나, 현재까지 시행된 여러 head-to-head 연구에서 인지능력과 기능적 효과, 부작용의 측면에서 cholinesterase inhibitor간의 유의한 차이는 없다고 알려져 있다.<sup>9</sup> 따라서 cholinesterase inhibitor의 선택에는 각 제제의 특성, 부작용, 환자의 순응도, 처방의사의 친밀도를 고려하여 처방하는 것이 필요하다.

약물치료는 임상적 효과가 더 이상 나타나지 않을 때까지 가능한 오래 지속해야 함이 중요하다. 약 복용의 중단은 risk-benefit에 대해 환자가 충분히 인지함에도 복용을 원치 않을 때, 심각한 부작용을 보이거나 약복용이 오히려 기능을 저하시킬 때, 동반된 의학적 상태의 정도가 심하여 지속적인 치매치료가 임상적인 의의가 적다고 판단될 때 고려될 수 있다. 그러나 약물치료의 중단 이후에도 꾸준한 경과관찰이 필요하며, 뚜렷한 치매의 진행으로 기능의 감소가 관찰될 경우 재복용 여부를 환자와 의논해야 한다.

### 2) NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor inhibitor (Memantine)

정상적인 기억회로에서 NMDA는 tau-FYN단백 결합에

관련하여 기억의 형성에 관여한다. 알츠하이머 치매에서 NMDA 수용체는 glutamate에 의해 활성화되어 흥분성 독성(excitotoxicity)과 신경퇴행을 유발한다. 또한 비정상적인 과활성은  $\beta$ -아밀로이드와 tau단백의 생성 증가와 관련이 된다.

Memantine (Ebixa<sup>®</sup>)은 비경쟁적 NMDA 수용체 길항제로서 이러한 glutamate의 과활성을 억제하는 기전으로 알츠하이머 치매의 치료제로 2003년 FDA에 승인되었다. 초기 투여 하루 5 mg으로 시작하여 20 mg까지의 증량이 권장된다. 부작용은 cholinesterase inhibitor에 비해 드물지만 두통, 기면, 피로, 불안초조 등의 증상이 보고된다.

경증과 중등도 치매를 나누어 분석한 연구에서, 경증 치매(MMSE 20~23점)에서의 memantine의 효과는 위약군과 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 경증 치매에서의 이러한 결과는 여러 단일 연구와 3개 연구를 메타분석한 결과에서 일정하게 나타난다.<sup>10</sup> 그에 반해 memantine은 중등도 및 중증 알츠하이머 치매의 인지기능 증상, 정신행동 증상에 효과가 있다고 알려져 있다. 일례로 기존에 알츠하이머 치매 치료를 6개월 이상 받고 있는 중증(MMSE 5~14점) 알츠하이머 치매 환자 404명에게 memantine 20 mg을 24주간 추가 복용한 연구에서 memantine 실험군이 위약군에 비해 인지기능의 향상에 더 큰 효과를 보였다. 또한 일상생활작업 평가에서도 위약군에 비해 기능의 감퇴 정도가 적게 관찰되었다. 이러한 효과는 실험 종료 24주 후까지 유의하게 나타나는 것으로 보고되었다.<sup>11</sup> 이러한 연구들이 중증 치매에 대한 memantine 처방의 근거가 되었다.

Memantine은 cholinesterase inhibitor과의 병용사용이 가능하지만, 이것이 단일 제제의 사용보다 효과적이라는 아직 논란의 여지가 있다. 일부 연구에서는 병용요법에 긍정적인 결과가 있었지만 2012년에 발표된 대규모 연구에서 중등도 이상의 치매를 가진 295명의 환자를 대상으로 10 mg donepezil과 20 mg memantine의 단일요법과 병용요법을 비교하였다. 임상시험 결과, 병용요법을 시행한 실험군에서도 MMSE와 일상생활작업에서 단일요법 투약군과의 유의한 통계적인 차이가 없었다.<sup>12</sup> 또한 이 연구는 중등도 환자에서의 약물요법의 중단이 미치는 부정적 영향을 증명하였다. 연구 종료 시점에서 donepezil 단일 투약군과 위약군의 MMSE 차이가 1.9점, memantine에서는 1.6점의 유의한 차이를 보여 지속된 치매치료가 환자에게 중요함을 역설하였다. 따라서 현재까지의 약물요법에 대한 가이드라인을 살펴보면 cholinesterase inhibitor과 memantine의 병용요법에 대해서는 아직 치료의 증거가 불충분하다고 정리하고 있다.<sup>3</sup>

### 3) 치매와 관련된 행동심리증상(Behavioral and Psychological symptoms of Dementia, BPSD)의 치료

약60~98%의 치매 환자에서 불안, 초조, 공격성, 우울, 망상, 환각 등을 동반한 행동심리증상이 동반된다고 알려져 있다. 이러한 동반증상의 조절을 임상적으로 간과하는 경우가 많으나 통계적으로 BPSD는 재원기간을 증가시키며, 간병의 어려움을 증가시켜 요양시설로의 전원율을 유의하게 높이므로 이의 조절이 치매의 치료에 중요하다. 이러한 증상의 치료로 항정신병 약물, 항불안제, 항우울제, cholinesterase inhibitor, memantine등에 대해 여러 시도가 있어왔으나 아직은 정립된 치료방법은 없는 실정이다.

우울증과 같은 기분장애의 치료에는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI)가 비교적 효과적이라고 알려져 있다. Sertraline의 효과를 131명에게 12주 간 비교한 연구와 218명을 대상으로 mirtazapine과 sertraline의 효과를 39주 간 비교한 연구에서 모든 실험군과 위약군에서 통계적으로 유의한 우울증의 호전을 보였으며 항우울제 복용군에서 부작용의 빈도가 높게 나타났다.<sup>13,14</sup> 두 연구에서 알 수 있듯, SSRI의 사용은 효과가 있으나 그 부작용을 고려해야 하므로 우선적으로 비약물적인 지지치료가 우선시되어야 하며 그 치료에 효과가 적다고 판단될 때 SSRI의 사용을 고려해 볼 수 있겠다.

기분장애를 제외한 신경정신증상(환각, 망상, 공격, 흥분)에 대한 전형적 항정신병 약물의 사용에 대해서는 그 효과가 증명되지 않았다. 최근의 Cochrane review에서 치매와 관련된 공격적 행동에 haloperidol의 효과가 있다(1.2~3.5 mg/일)고 보고되었으나, 졸음 또는 추체외로증상 등의 부작용이 유의하게 높았기 때문에 risk-benefit이 있다고는 판단하기 어렵다고 정리하였다.<sup>15</sup>

최근 연구에 따라 신경정신증상의 조절에는 Risperidone, Olanzapine, Aripiprazole 같은 비전형적 항정신병 약물이 사용이 권고된다. Olanzapine에 대한 연구에서, 5 mg~10 mg의 용량에서 NPI score의 향상을 보였으며 오히려 고용량 투여 시 부작용의 확률이 유의하게 높아지는 것으로 보고되었다.<sup>16</sup> Risperidone 역시 2 mg가 1 mg투여에 비해 더 효과적이지 않았고,<sup>17</sup> 다른 용량-효과 연구에서도 0.95 mg투여군에서 가장 효과적이라고 한다. 그러므로 이러한 비전형적 항정신병 약물 처방 시에는, 각 약에 대한 부작용을 고려해야 하며, 기대효과가 없는 경우에는 용량을 올리기도 다른 종류로 대체하는 것이 바람직하겠다.<sup>3</sup> Valproate, haloperidol은 오히려 인지증상의 악화, 뇌조직의 위축, 사망률을 높일 수 있으니 사용하지 않도록 한다.<sup>18,19</sup>

BPSD에 대한 cholinesterase inhibitor과 memantine의 효과에 대해서는 여러 연구가 있지만 신경정신증상의 호전은 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 인지능력이나 기능 개선이 아닌 BPSD의 조절을 목표로 이 약물들을 처방하는 것은 지양해야 한다.

#### 4) 파킨슨병, 루이소체, 전두측두엽 치매의 치료

파킨슨병 치매(Parkinson's disease dementia)와 루이소체 치매(Dementia with Lewy body)는 알츠하이머와 혈관성 치매와는 구분되는 임상양상을 보인다. 최근의 Cochrane review는 파킨슨병 치매에서 cholinesterase inhibitor의 사용은 전반적인 평가, 인지능력, 일상생활 동작에 긍정적인 효과를 보였다고 정리하였다.<sup>20</sup> 일상생활기능과 행동학적 평가에서의 효과는 각개 연구에서는 결과가 다르게 나오는 경향이 있지만 메타분석 결과로는 비교적 긍정적인 효과를 보인다고 밝혔다.

루이소체 치매에서 cholinesterase inhibitor의 기능적, 행동학적 측면에서 유의한 효과는 통계적으로 밝혀지지 않았다. 그러나 파킨슨병 치매와 유사한 병태생리를 고려하였을 때 처방을 고려해 볼 수 있다고 언급하고 있다. 195명의 경증-중등도 인지장애를 동반한 파킨슨병 치매와 루이소체 치매 환자를 대상으로 한 연구에서, memantine의 24주간 투약은 루이소체 치매 환자에서 전반적인 인지평가와 신경정신증상에서 치료 효과를 보였다.<sup>21</sup> 따라서 파킨슨병 치매에는 cholinesterase inhibitor, 루이소체 치매에는 memantine의 처방이 더 권고되는 상황이다. 다만 루이소체 치매는 타 유형보다 항정신성 약물에 민감하여 신경이완제악성증후군(neuroleptic malignant syndrome)의 발생빈도가 유의하게 높다고 보고되어, 신경정신증상의 치료 시 유념해야 한다.<sup>22</sup>

전두측두엽 치매는 임상양상과 병태생리가 여타 다른 치매유형과는 다르다고 알려져 있다. 타 유형의 치매와는 다르게 뇌 내 acetylcholine은 정상치를 보인다고 알려져 있어, cholinesterase inhibitors의 효과는 적을 것으로 생각된다. Serotonergic, dopaminergic, noradrenergic, glutamatergic 신경전달체계가 복합적으로 관련된 것으로 밝혀져 있어 이와 관련된 SSRI, MAO inhibitors, methylphenidate에 대한 연구가 있었으나 현재까지 유의한 효과는 없었으며, memantine에 대한 연구에서도 유의한 수준의 부작용만이 보고되었다.<sup>23</sup> 따라서 전두측두엽 치매에서는 동반된 신경정신증상의 조절을 목표로 해야 하며, 비전형적 항정신병 약물들이 도움이 될 수 있겠다.

## 결론

치매의 약물치료는 질병의 경과를 완화시켜 독립적인 일상생활을 오래 유지하는 것에 의의가 있다. 따라서 가능한 오랜 시간 약물의 복용을 유지하는 것이 중요하며, 약의 선택은 환자 개인의 순응도와 부작용, 치매의 종류, 처방하는 의사의 친밀도와 여러 의학적 상황을 고려하여야 한다.

Cholinesterase inhibitor는 알츠하이머 치매와 혈관성 치매에서 효과적이며, 파킨슨병 치매에서도 사용이 추천된다. 약제간의 유의한 치료효과의 차이는 없으므로 약물의 선택은 부작용을 고려하도록 한다. NMDA 수용체 길항제인 memantine은 중등도 이상의 치매와, 루이소체 치매에서의 효과가 입증되어 있으며, 비교적 부작용이 적은 것이 장점이다.

치매의 조절에는 동반된 행동심리증상의 조절이 필요하다. 행동심리증상은 환경요인, 정서적 지지, 비약물적 치료요법이 우선적으로 필요하며, 이차적으로 약물치료를 시행해야 한다. 우울기분에 대해서는 SSRI가, 신경정신증상에는 비전형적 항정신병 약물이 효과적이라고 알려져 있다.

## References

- 1) 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
- 2) Lefevre G, Sedek G, Jhee SS, Leibowitz MT, Huang HL, Enz A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in alzheimer's disease patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:106-114
- 3) Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: The canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia 2012. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:S5
- 4) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: A randomized trial. *Neurology.* 2007;69:448-458
- 5) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61:479-486
- 6) Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns

- A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: Positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003;34:2323-2330
- 7) Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, van Straaten EC, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: The vantage study. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2561-2574
  - 8) Dhillon S. Rivastigmine transdermal patch: A review of its use in the management of dementia of the alzheimer's type. *Drugs*. 2011;71:1209-1231
  - 9) Hogan DB, Goldlist B, Naglie G, Patterson C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3:622-626
  - 10) Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68:991-998
  - 11) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317-324
  - 12) Howard R, McShane R, Lindesay 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
  - 13) Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:136-145
  - 14) Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (hta-sadd): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:403-411
  - 15) Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:CD002852
  - 16) Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with alzheimer disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The hgeu study group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:968-976
  - 17) Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. Risperidone study group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:107-115
  - 18) Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:71-79
  - 19) Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (dart-ad): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:151-157
  - 20) Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with lewy bodies, parkinson's disease dementia and cognitive impairment in parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD006504
  - 21) Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with parkinson's disease dementia or dementia with lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:969-977
  - 22) Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608
  - 23) Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:149-156