

UPORABA NEVROLEPTIKOV PRI STAREJŠIH BOLNIKI

Aleš Kogoj, Jože Darovec

IZVLEČEK

Nevroleptike pogosto uporabljamo pri starostnikih, ne samo kadar želimo ublažiti simptome psihoze, temveč tudi pretirano agitiranost ali druge vedenjske probleme. Zaradi spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike zdravil je potrebna večja strpnost pri uvajanju nove terapije. Ob upoštevanju možnosti pogostejših stranskih učinkov, spremljajočih telesnih bolezni in interakcij z drugimi zdravili pa je terapija varna in uspešna.

Nevroleptiki se pogosto uporabljajo pri starostnikih. Rosen navaja, da v negovalnih domovih prejema nevroleptike 20-70% oskrbovancev (1). Starejši pogosto uživajo psihotropna zdravila tudi brez predhodno postavljene psihiatrične diagnoze (2,3). Tudi v Sloveniji starejšim pogosto predpisujemo psihotropna zdravila vključno z nevroleptiki. Kdaj je uporaba nevroleptikov pri starejših sploh primerna in kakšne učinke in stranske učinke lahko pričakujemo?

INDIKACIJE

V gerontopsihiatriji indikacije za uporabo nevroleptikov ne slonijo vedno na nozoloških diagnozah, temveč se pogosto uporabljajo v ta namen sindromi. Indikacije so postavljene širše in niso tako jasno omejene kot pri mlajši populaciji (3,4).

Najpogostejše bolezni, pri katerih je zaradi psihotičnih znakov,

mag. ALEŠ KOGOJ, dr. med., prim. JOŽE DAROVEC, dr. med.
Psihiatrična klinika, Center za klinično psihiatrijo
Klinični center Ljubljana
Študenec 48, 61260 Ljubljana-Polje

vznemirjenosti, motoričnega nemira ali vedenjskih problemov primerna uporaba nevroleptikov pri starejših, so (1,5,6,7,8):

- psihoze pri organskih motnjah, kot je demenca,
- delirij (akutno stanje zmedenosti),
- paranoidna psihoza v poznem življenjskem obdobju (parafrenija),
- kronična shizofrenija in
- afektivne motnje.

Običajno lahko odsvetujemo uporabo nevroleptikov, če so edina indikacija: depresija brez psihotičnih znakov, spominske motnje, tavanje, nespečnost, socialni umik, nezanimanje za okolico, nesodelovanje, zaskrbljenost, napetost, motorični nemir ali vznemirjenost, če s tem bolnik ne predstavlja nevarnosti zase ali za druge. Pri omenjenih stanjih lahko nevroleptiki težave še povečajo oziroma so brez učinka ali pa možna korist ne odtehta stranskih učinkov. Poleg tega lahko v teh primerih uspešno pomagamo s prilagajanjem bivalnih razmer, socialnimi in psihoterapevtskimi ukrepi ali z drugimi psihotropnimi zdravili. Za razliko od mlajših bolnikov s podobnimi simptomi so pri starejših pogosto prisotne kognitivne motnje (6). Opisani simptomi so lahko tudi znak demence ali druge duševne bolezni, ki je seveda ne smemo prezreti.

Preden se odločimo za uporabo nevroleptikov pri starejših, moramo biti pozorni na telesne, duševne ali socialne dejavnike, ki bi lahko povzročili vznemirjenost ali psihozo, pa jih je mogoče odpraviti. Nenadne spremembe v vedenju starejšega bolnika nam lahko razjasnijo podatki o smrti bližnjega ali preselitvi v dotlej nepoznano okolje (6). Morda pa je vznemirjen samo ob določenih posegih ali v prisotnosti samo nekaterih oseb. Poizvedeti moramo, katera zdravila starejši prejema ali jih je prejemal do nedavna. Morda je bolnik postal vznemirjen prav po uvedbi nove terapije. Nenaden nemir, zmedenost ali halucinacije so lahko tudi prvi znak telesne bolezni, kot so vnetja, popuščanje srca, cerebrovaskularni inzult in mnogih drugih. Po uspešnem zdravljenju osnovne bolezni, bolnik najpogosteje ne potrebuje več psihotropnih zdravil.

Med najhujšimi in najpogostejšimi težavami, ki spremljajo starostnike s telesno, nevrološko ali duševno boleznijo, je postopna izguba hotenega nadzora nad lastnim vedenjem. Psihotični, dementni ali huje telesno bolni starostniki postanejo tudi (zlasti ponoči) vznemirjeni, nemirni, tavajo, kričijo, so razdražljivi, žaljivi, redkeje pa so fizično agresivni (brcajo, praskajo, grizejo). S tem pogosto zelo obremenjujejo svojce, prijatelje ali druge, ki skrbijo zanje. Kronični nemir je skupaj z

inkontinenco pri dementnih bolnikih najpogostejši vzrok, da svojci obupajo in prično za bolnika iskati ustrezno varstveno ustanovo (9). Ob primerni nevroleptični terapiji lahko včasih ublažimo nemir in tako vsaj začasno preložimo namestitev v dom starejših občanov. Kronični nemir pa lahko poskusimo ublažiti tudi z drugimi zdravili, kot so: benzodiazepini, serotoninski antidepresivi in anksiolitiki, beta-blokerji, antikonvulzivi (10) ali meprobamat (1).

NEVROLEPTIČNA TERAPIJA

Načeloma se uporaba nevroleptikov pri psihotičnih starejših bolnikih ne razlikuje od uporabe pri mlajših. V ekvipotencialnih odmerkih so vsi nevroleptiki enako učinkoviti. Izbor posameznega nevroleptika je odvisen predvsem od stranskih učinkov, ki jih lahko povzroči, in od uspešnosti ali neuspešnosti predhodnega zdravljenja z nevroleptiki. Večinoma so za uporabo pri starejših primernejši incizivni nevroleptiki, ki imajo manj antiholinergičnih učinkov. Pri bolniku s Parkinsonovo boleznijo incizivni nevroleptiki niso primerni zaradi ekstrapiramidnih stranskih učinkov. Bolniku z resnejšimi kardiovaskularnimi težavami pa predpišemo incizivne nevroleptike, ker nimajo izrazitejših kardiovaskularnih učinkov. Ob akutni vznemirjenosti ali drugih vedenjskih težavah, ki so pri starejših pogoste, uporabljamo najpogosteje haloperidol. Bazalni nevroleptiki so indicirani, kadar želimo ublažiti izrazitejšo anksioznost, ki je posledica psihotičnega stanja.

Zdravljenje pričnemo z odmerkom, ki znaša le četrtnino ali petino odmerka, ki ga predpišemo mlajšim (6). Običajni začetni odmerek haloperidola tako znaša 0.5 do 3 mg dnevno, tioridazina pa 10 do 75 mg dnevno. Odmerek nato postopoma povečujemo, tako da lahko ob pojavljanju stranskih učinkov še pravočasno ukrepamo. Upoštevati moramo, da predstavljajo terapevtski odmerki nevroleptične terapije le četrtnino do polovico odmerka, ki je potreben pri mlajših bolnikih (3,5,6). Pri starejših lahko še zlasti hitro prekršimo pravilo: "Primum nil nocere!" Preden prvič predpišemo nevroleptično terapijo, zlasti če se odločimo za fenotiazinske preparate, je priporočljivo preveriti belo krvno sliko. Krvno sliko ponovno preverimo čez dva meseca ali ob vnetjih.

Medtem ko nekateri menijo, da naj starost bolnika ne vpliva pri odločanju o uporabi depo preparatov (3), pa so drugi mnenja, da je ob uporabi slednjih potrebna posebna pazljivost (6). Pri slabše prehranjenih

bolnikih z manjšo mišično maso so intramuskularne injekcije boleče, absorpcija pa je nepredvidljiva. Starejšim bolnikom se hitreje zgodi, da se zmotijo pri jemanju zdravil, še zlasti, če je teh več vrst. Depo preparati so v tem pogledu sicer zanesljivejši. Ker pa se stranski učinki nevroleptične terapije pri starejših pogosteje pojavljajo, lahko svetujemo uvajanje depo preparatov pri že dobro utečeni peroralni terapiji. Odmerek znaša četrtno do polovico peroralnega odmerka (6).

Podrobnejši opis posameznih nevroleptikov presega okvire tega prispevka. Opisani so le tisti, ki jih pri starejših verjetno najpogosteje uporabljamo.

Haloperidol (Haldol) sodi zagotovo med najpogosteje uporabljene nevroleptike pri starejših. Učinkovito lahko zmanjša znake psihoze kot tudi akutno vznemirjenost ali nemir, ki se pojavlja v poznih popoldanskih ali večernih urah. Podobno kot flufenazin nima skoraj nič sedirajočih ali hipotenzivnih učinkov. Pogosto povzroča ekstrapiramidne stranske učinke. Povzroči lahko tudi izrazito akinezijo, ki posnema zavrto obliko depresije. S postopnim uvajanjem se izognemo izrazitejšim stranskim učinkom. Začetni dnevni odmerki so običajno 0.5-3 mg. Dnevni odmerek redko presega 10 mg. Haloperidol je pripravljen tudi v obliki kapljic, kar omogoča enostavno prilagajanje odmerka.

Flufenazin (Moditen) je najmočnejši piperazinski fenotiazin. Nima skoraj nič sedirajočih ali hipotenzivnih učinkov, pač pa pogosto povzroča ekstrapiramidne stranske učinke. Začetni dnevni odmerki so običajno 1-3 mg. Ob postopnem povečevanju odmerka flufenazina in spremljanju klinične slike lahko presežemo tudi 10 mg dnevno, najpogosteje pa so terapevtski odmerki pri starejših manjši.

Tioridazin (Melleril) je piperidinski fenotiazin. Pogosto ga uporabljamo pri starejših, še zlasti, če so vznemirjeni. Tioridazin ima močan antiholinergični učinek in ga zato ni priporočljivo kombinirati z drugimi zdravili, ki imajo tudi izrazitejši antiholinergični učinek (6). Med temi so najpogosteje antiparkinsoniki, triciklični antidepresivi pa tudi antihistaminiki in antiepileptiki (12). Pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco Steel ni opazil razlik v rezultatih Mini Mental State testa, če je uporabil tioridazin v odmerkih do 75 mg dnevno. Pri večjih odmerkih pa je bil rezultat pri nekaterih bolnikih precej slabši, kar kaže na dodatno motene kognitivne funkcije (11). Prednost tioridazina je v tem, da redko povzroča ekstrapiramidne simptome. Vendar pa podobno kot ostali bazalni

nevroleptiki lahko povzročijo ortostatsko hipotenzijo in prekomerno pomiritev z zaspanostjo. Tioridazin lahko povzroči spremembe T valov v EKG posnetku, čeprav spremembe niso klinično pomembne, pa nekateri priporočajo, da pred uvedbo tioridazina pri starejših napravimo EKG. Odmerke večje od 800 mg dnevno povezujejo s pigmentno retinopatijo. Pri starejših ta ne predstavlja problema, saj so običajni terapevtski odmerki 35-200 mg dnevno. Vendar pa je priporočljivo opraviti očesni pregled pred uvedbo tioridazina, če sumimo na okvare retine.

Sulpirid (Sulpirid, Eglonyl) podobno kot tioridazin praktično ne povzroča ekstrapiramidnih stranskih učinkov, v manjših odmerkih tudi nima večjega vpliva na kardiovaskularni sistem. V primerjavi s tioridazinom ima manjši antiholinergični učinek (12). Običajni odmerek je 100 do 300 mg dnevno. Sulpirid je pripravljen tudi v obliki sirupa.

Klozapin (Leponex) sicer ne sodi med tiste nevroleptike, ki bi jih pri starejših pogosteje uporabljali. Ima pa posebno mesto, ker je lahko učinkovit pri zdravljenju bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, še posebno, če jo spremlja psihoza. Bolniki lahko postanejo psihotični, kadar zaradi napredovanja bolezni prejemajo vedno večje odmerke bodisi posameznega zdravila, še pogosteje pa ob uporabi več različnih antiparkinsonikov. Pri takih bolnikih je učinkovit že v precej manjših odmerkih, kot so potrebni pri zdravljenju bolnikov s shizofrenijo. Klozapin ima, vsaj in vitro, še izrazitejši antiholinergični učinek kot tioridazin (12). Starejši so bolj občutljivi za ortostatsko hipotenzijo in sedativne učinke klozapina, razvije pa se lahko tudi zmedenost. Seveda pa ne smemo

S STAROSTJO POVEZANE SPREMEMBE DELOVANJA ZDRAVIL

pozabiti možnosti razvoja agranulocitoze. Podobne terapevtske možnosti pri zdravljenju bolnikov s Parkinsonovo boleznijo nudi tudi risperidon (5).

Spremembe v delovanju nevroleptikov pri starostnikih so posledica tako farmakokinetičnih kot tudi farmakodinamskih dejavnikov.

Absorpcija nevroleptikov se s starostjo ne spreminja bistveno (6,13).

Nevroleptiki se v veliki meri (več kot 90%) (5) *vežejo na proteine* v serumu, zlasti na albumine. Pri starostnikih je koncentracija serumskih albuminov za 15-20% manjša kot pri mlajših (3). Samo zmanjšanje

koncentracije albuminov ni nujno klinično pomembno, je pa lahko precej izrazitejše pri podhranjenih ali bolnih starostnikih (5). Ker albumini delujejo kot nekakšen depo, ki je v stalnem dinamičnem ravnotežju z nevezanimi zdravili (14), so pri starejših izrazitejša nihanja koncentracije nevezanega zdravila. S tem se lahko poveča učinkovitost, vendar pa tudi toksičnost zdravila (3). V stanju vzpostavljenega ravnotežja pa je vloga zmanjšane koncentracije albuminov vprašljiva, saj je celotna koncentracija odvisna tudi od odmerka in očistka zdravila (5).

S staranjem se pogosto poveča delež maščevja v telesu, kar je znak debelosti, ne pa s starostjo povezanih fizioloških sprememb (5). Ker so vsi nevroleptiki izrazito lipofilni, se poveča *volumen distribucije*. Po ukinitvi terapije se podaljša klinični učinek, seveda pa tudi stranski učinki izvenijo počasneje (15).

Metabolizem nevroleptikov, ki poteka v jetrih, je odvisen od pretoka krvi skozi jetra, encimske aktivnosti jeter in v manjši meri od vezave zdravila na beljakovine. Pretok krvi skozi jetra se po 25 letu zmanjšuje za 0.5-1.5% letno, kar je zlasti pomembno za zdravila, kot so nevroleptiki, ki se v precejšnji meri metabolizirajo že ob prvem prehodu skozi jetra. Zmanjševanje jetrne mase s starostjo prizadene zlasti procese hidroksilacije ali demetilacije zdravil (16). Po 40 letu se zmanjšuje pretok krvi skozi ledvice za 1.5-1.9% letno (17). Do starosti 70 let se zmanjša glomerularna filtracija za 50% (3). Zmanjševanje glomerularne filtracije zaradi staranja ali zaradi dehidracije lahko pripelje do kopičenja nevroleptikov (18). Zaradi opisanih sprememb metabolizma je potreben daljši čas do vzpostavitve ravnotežja (steady state) zdravila v krvi. Upočasnjeno je tudi izločanje zdravila iz telesa (6).

S staranjem se zmanjšuje število receptorjev v možganih, ki postajajo preobčutljivi. Zmanjšuje se koncentracija neurotransmitorjev kot so dopamin, acetilholin in drugi (3). Spremembe pa se pojavijo tudi v perifernem živčnem sistemu. Zaradi spremenjenih baroreceptorjev starejši nagibajo k izrazitejši posturalni hipotenziji, z manjšimi kompenzatornimi porasti frekvence srca (19). Starejši, še zlasti tisti s strukturnimi patološkimi spremembami, so zato občutljivejši za terapevtske in stranske učinke nevroleptične terapije. Antiholinergični učinki mnogih psihotropnih zdravil motijo kognitivne procese zdravih strotnikov, še bolj pa je to moteče pri bolnikih s senilno demenco.

Nekateri stranski učinki so v starosti precej pogostejši ali pa izrazitejši kot v mladosti in srednjih letih. S stališča starejših so poleg antidopaminskih zelo pomembni tudi antiholinergični učinki nevroleptikov. Pri starejših bolnikih lahko uporaba antiholinergikov ali nevroleptikov z antiholinergičnimi učinki povzroči psevdodemenco. Poročajo pa tudi, da lahko antiholinergično delovanje pospeši ali celo povzroči demenco (12). Čeprav to področje še slabo poznamo, pa kaže, da naj bi se pri demenčnih bolnikih, če je le mogoče, izognili uporabi zdravil z antiholinergičnimi učinki.

Starejši so še posebno občutljivi za *ekstrapiramidne stranske učinke* nevroleptikov, ki se pokažejo pri polovici bolnikov med 60. in 80. letom starosti (20).

Akutne distonije se pri starejših redkeje pojavljajo kot pri mlajših. Akutna distonija s fleksijo trupa v eno stran pa se pojavlja večinoma prav pri starejših (6). Mišične spazme ublažimo z antiholinergiki.

Akatizija je najpogostejši ekstrapiramidni stranski učinek pri starejših z največjo incidenco v sedmem desetletju življenja. Pri starejših je praviloma prvi ukrep zmanjšanje odmerka nevroleptične terapije ali zamenjava z bazalnim nevroleptikom. Medtem ko nekateri zagovarjajo uporabo antiparkinsonikov (6), vključno z amantadinom (3,5), drugi menijo, da niso dovolj učinkoviti (21,22) in naj bi zato imeli prednost benzodiazepini ali propranolol v nizkih odmerkih (21). Tako antiholinergiki kot tudi benzodiazepini pa motijo spominske funkcije (3,23).

Parkinsonizem je pogostejši pri starejših. Ker se Parkinsonova bolezen najpogosteje pojavi v šestem desetletju, ne bo odveč usmerjen nevrološki pregled pred uvedbo incizivne nevroleptične terapije. Priporočljiv prvi ukrep je zmanjšanje odmerka ali zamenjava z bazalnim (6) ali atipičnim nevroleptikom (klozapin) (5). Zdravljenje je uspešno tudi z antiholinergiki ali amantadinom. Pri starejših se včasih že ob povsem majhnih odmerkih nevroleptične terapije razvije katatoniformna oblika ekstrapiramidne simptomatike, ki lahko posnema depresivno zavrtost. Zdravljenje take akinezije je enako kot pri parkinsonizmu (3,6).

Starost je nedvomno rizični faktor za razvoj tardivne diskinezije (3). Pojavi se pri 40% bolnikov, starejših od 60 let. Zlasti pri starejših je zato potrebno redno opazovanje zgodnjih znakov, kot je ritmično valovanje jezika, saj so začetne spremembe lahko še reverzibilne (6). Pretehati

moramo, ali je nevroleptična terapija res nujna. Za ublažitev nemira morda lahko uporabimo drugo psihotropno zdravilo. Kadar pa je nevroleptična terapija nujna, veljajo enaka pravila kot pri mlajših.

Periferne antiholinergične stranske učinke, kot so: suha usta, zamegljen vid, tahikardija, zaprtje in retenca urina, zlahka spregledamo, ker se prekrivajo s težavami, ki so sicer pogostejše v starosti.

Pogoste težave, ki jih imajo starejši z vidom, so zaradi motenj akomodacije še izrazitejše.

Starejši imajo lahko neustrezno protezo, slabši apetit in hujšajo ali pa so celo podhranjeni. Zgodi se, da zaradi suhih ust bolniki ne zaznajo dobro okusa hrane ali pa hrano teže prežvečijo. Zaprtje je pogost problem pri starejših. Nevroleptiki lahko stanje poslabšajo do te mere, da se razvije paralični ileus. Pri tem nas lahko zavede psevdodiareja. Rektalni pregled razjasni vse dileme.

Motnje uriniranja zaradi hipertrofije prostate so ob nevroleptični terapiji izrazitejše. Razvije se lahko vnetje spodnjega urinarnega trakta ali pa popolna retenca urina. Zaradi retence urina lahko bolnik postaja vse bolj nemiren, bolečin pa ne zna primerno opisati. Nemir nas lahko zavede, tako, da predpišemo še večji odmerek nevroleptika, kar samo še poslabša stanje. S palpacijo in perkusijo lahko dokaj zanesljivo določimo večji zastoj urina. Kadar pa to ni zanesljivo, predvsem pri prekomerno prehranjenih, je potrebna kateterizacija.

Pri izrazitejših stranskih učinkih je seveda potrebno zmanjšati ali ukiniti odmerek nevroleptika ali drugih zdravil z antiholinergičnimi učinki oziroma zamenjati nevroleptik s takim brez antiholinergičnih učinkov.

Centralni antiholinergični stranski učinki so zaradi sprememb v holinergičnem sistemu pri starejših pogostejši in bolj izraziti. Bazalni nevroleptiki s svojimi antiholinergičnimi učinki lahko povzročijo razdražljivost, zmedenost, spominske motnje (zlasti pomnjenje) ali celo delirij. Stranske učinke lahko napačno prepoznamo kot poslabšanje osnovne bolezni ali pa si jih lahko napačno razlagamo kot spremembe, povezane s starostjo (24). še izrazitejši antiholinergični učinek pa imajo lahko antiparkinsoniki, ki jih predpišemo zaradi ekstrapiramidne simptomatike. Preventivna uporaba antiholinergikov, zlasti pri starejših, ni priporočljiva.

Ortostatska hipotenzija je pri starejših še zlasti nevarna zaradi pogostih padcev in nevarnosti zlomov (zlasti stegenice). Večja nevarnost za padce je pri bolnikih z demenco (25) in posturalno hipotenzijo (26). Slednja je prisotna pri 10% starejših od 65 let. Ortostatska hipotenzija je posledica blokade α_1 receptorjev in je pogostejše posledica uporabe

bazalnih nevroleptikov ali klopapina. Pri bolnikih s predhodnimi kardiovaskularnimi boleznimi je potrebna še posebna previdnost pri predpisovanju teh nevroleptikov.

Maligni nevroleptični sindrom se sicer pogosteje pojavlja pri mlajših bolnikih. Pri starejših pa so opisali tudi oblike malignega nevroleptičnega sindroma brez povečane telesne temperature (27). Takšna reakcija pri starejših ni posebnost, saj lahko brez povišane telesne temperature prebolijo tudi različna vnetja.

Izmed ostalih stranskih učinkov so opisani tudi agranulocitoza, retinopatija in aritmija (1). Epileptični napadi, ki so posledica nevroleptične terapije, so pogostejši pri starejših bolnikih (6). Klorpromazin, ki pri nas ni več registriran, pa je pogosteje hepatotoksičen kot pri mlajših (28). Dermatoze, povečanje telesne teže, hipotermija ali hipertermija niso pri telesno zdravih starejših nič pogostejše kot pri mlajših (6).

LITERATURA

1. Rosen J, Bohon S, Gershon S. Antipsychotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 170-5.
2. Westreling R. Diagnosis associated with the prescription of psychotropic drugs at a Swedish health centre. *Scan J Prim Health Care* 1988; 6: 93-8.
3. Hodoba D. Primjena psihofarmaka kod starijih ljudi. V: Lokar J, ed. *Klinička psihofarmakoterapija*. Beograd: Medicinska knjiga, 1990: 307-29.
4. Davis JM. Antipsychotics. In: Crook T, Cohen GD, eds. *Physicians' handbook on psychotherapeutic drug use in the aged*. New Cannan: Mark Powley, 1981: 12-25.
5. Zaleon CR, Guthrie SK. Antipsychotic drug use in older adults. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2917-43.
6. Spira N, Dysken MW, Lazarus LW, Davis JM, Salzman C. Treatment of agitation and psychosis. In: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*, New York: McGraw Hill, 1984 :49-76.
7. Darovec J, Terzič D. Organski duševni poremečaji. V: Lokar J, ed. *Klinička psihofarmakoterapija*. Beograd: Medicinska knjiga, 1990: 161-71.
8. Raskind MA, Risse SC. Antipsychotic drugs in the elderly. *J Clin*

Psychiatry 1986; 46: 17-22.

9. Darovec J. Duševne motnje v starosti: prispevek k medikamentoznemu zdravljenju senilne demence - Alzheimerjeve bolezni. Med razgl 1989; 28: suppl 2: 19-27.
10. Yudofsky SC, Silver JM, Hales RE. Pharmacologic management of aggression in the elderly. J Clin Psychiatry 1990; 51: suppl 10: 22-8.
11. Steele C, Lucas MJ, Tune L. Haloperidol versus thioridazine in the treatment of behavioral symptoms in senile dementia of the Alzheimer's type: Preliminary findings. J Clin Psychiatry 1986; 47: 310-2.
12. Van Wielink PS, Leysen JE. Choice of neuroleptics on the basis of pharmacological data. In: Hoes MJ, Kleyn E, Nijdam SJ, eds. Criteria for the choice of neuroleptics. Janssen Pharmaceutica, 1989: 39-60.
13. Jenike MA. Altered pharmacokinetics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990; 6: 257-67.
14. Platt D. Pharmacotherapy and the old age. Triangle 1986; 25: 43-52.
15. Gordon M, Preiksaitis GH. Drugs and the aging brain. Geriatrics 1988; 43: 69-78.
16. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989; 321: 303-9.
17. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990; 6: 257-67.
18. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993: 69-100.
19. Feely J, Coakly D. Altered pharmacodynamics in the elderly. Clin Geriatr Med 1990; 6: 269-83.
20. Salzman C. A primer on geriatric psychopharmacology. Am J Psychiatry 1982; 139: 67-74.
21. Ryan PM. Epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of schizophrenia. Am J Hosp Pharm 1991; 48: 1271-80.
22. Eimer M. Considerations in the pharmacologic management of dementia-related behavioral symptoms. Consult Pharm 1992; 7: 921-33.
23. Kunik ME, Yudofsky SC, Silver JM, Hales RE. Pharmacologic approach to management of agitation associated with dementia. J Clin Psychiatry 1994; 55: suppl 2: 13-7.
24. Rosen J, Bohon S, Gershon S. Antipsychotics in the elderly. Acta Psychiatr Scand 1990; 82: 170-5.
25. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among

- elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701-6.
26. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Preventions of falls among the alderly. *N Engl J Med* 1989; 320: 1055-9.
 27. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 580-6.
 28. Derby LE, Gutthann SP, Jick H et al. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 353-8.