




Psychopharmacologie chez la personne âgée

Révision et résumé

Nicholas Huynh, M.D. C.M.
Résident III, psychiatrie



Plan de la présentation

Introduction

Physiologie du vieillissement

Antidépresseurs

Stabilisateurs de l'humeur

Antipsychotiques

Hypnotiques

« Cognitive Enhancers »

Complications

Conclusion



Introduction

- Particularité physiologiques chez les personnes âgées
 - Pharmacocinétique (fonction hépatique et rénale)
 - Comorbidités
 - Risque accru d'effets indésirables
- Rareté des données disponibles en gérontopsychiatrie
 - Efficacité
 - Sécurité
- Prescription sécuritaire
 - Favoriser les interventions non pharmacologiques
 - Start low, go slow, but go!

Physiologie du vieillissement

PHARMACOCINÉTIQUE

- Absorption:

- Légère diminution de l'absorption via la voie gastrointestinale

- Volume de distribution:

- Moins de masse musculaire, plus de masse grasseuse
- Augmente la demi-vie de médication liposoluble

- Albumine: peut être diminuée

- Clairance:

- Fonction rénale:

- ↓ débit de filtration glomérulaire
- Altéré par AINS/iECA

- Fonction hépatique

- ↓ métabolisme oxydatif via cytochrome P450
- Glucuronidation préservé

Physiologie du vieillissement

- Seuil convulsif:

- ↑ avec l'âge
- Toutefois, TNC et AVCs sont des facteurs de risque important de l'épilepsie

- Symptômes extrapyramidaux

- Maladie de Parkinson/TNC à corps de Lewy
- Lésions vasculaires cérébrales

- Risques de chute

- Alteration de l'état mental
- Équilibre
- HTO
- SEP

Start low, go slow

But go!

Antidépresseurs

Ligne directrice canadienne la prévention, l'évaluation et le traitement de la dépression chez les personnes âgées – mise à jour 2021

- Trouble d'adaptation avec humeur dépressive:
 - 1^{ère} intention: intervention psychosociale ou psychothérapie
- Trouble dépressif caractérisé
 - Intensité légère à modérée: antidépresseur / psychothérapie / combinaison
 - Intensité sévère: combinaison
- Trouble dépressif caractérisé avec caractéristiques psychotiques
 - ECT doit être offert, si non, combinaison
- Essai prolongé de 10 à 12 semaines pour les personnes âgées
- Surveiller:
 - Hyponatrémie
 - Saignement (effet sur agrégation plaquettaire)
 - QT

Antidépresseurs

Ligne directrice canadienne la prévention, l'évaluation et le traitement de la dépression chez les personnes âgées – mise à jour 2021

- 1^{ère} intention: sertraline ou duloxétine
- Autres options :
 - Mirtazapine, vortioxétine
 - Venlafaxine: ajustement dose si insuffisance rénale
 - Citalopram (max 20 mg) / Escitalopram (max 10 mg): risque de prolongement du QT
 - Bupropion: abaisse seuil convulsif, précautions si insuffisance rénale
- Choisir médication avec effets anticholinergiques minimaux, interaction médicamenteuses minimales

• Médications à éviter

- Fluoxétine (longue demi-vie)
- Paroxétine (effets anticholinergique, interactions médicamenteuses)
- Tricycliques (effets anticholinergiques ++)

- Aripiprazole: adjonction à 7 mg, résultats prometteurs
- Quétiapine XR: monothérapie efficace

Évaluer risques et bénéfices
(SEP, QT, AVC, décès)

Antidépresseurs

ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS

- Peu d'évidences justifiant l'usage d'antidépresseur en dépression légère à modérée chez les patients atteint de TNC
 - Interventions comportementales en première intention
 - Antidépresseur peut être offert si symptômes graves et persistants, sous réserve que l'efficacité n'est pas bien établie et que des effets secondaires pourraient survenir
- Deux synthèse Cochrane et 4 méta-analyses ne démontrent pas d'efficacité supérieure au placebo, 1 méta-analyse suggère l'efficacité; alors que certaines études suggèrent que les antidépresseurs améliorent la cognition, d'autres suggèrent le contraire

Antidépresseurs

ET DÉPRESSION VASCULAIRE

- Usage recommandé d'ISRS comme traitement de première intention chez les personnes atteintes de dépression vasculaire (post AVC ischémique ou hémorragique)
 - Deuxième intention: ISRN ou mirtazapine
 - Méthylphénidate peut également être envisagée, surtout si apathie importante
- 3 méta-analyses démontrent l'efficacité vs placebo
- 1 essai randomisé contrôlé soutient l'usage de méthylphénidate

Antidépresseurs

ET MALADIE DE PARKINSON

- Usage recommandé d'ISRS comme traitement de première intention de la dépression chez les patients atteints de maladie de Parkinson
 - Deuxième intention: ISRN
 - TCC peut être envisagée
- 2 méta-analyse avec essais randomisés contrôlés démontrent l'efficacité vs placebo
- Généralement, ISRS bien toléré dans ces études

Hyponatrémie (SIADH)

- Survient souvent dans les deux premières semaines de traitement
- < 130 mEq: nausée, malaise
- < 120 mEq: céphalée, léthargie, état mental altéré
- Risque:
 - Encéphalopathie réversible
 - Dommages cérébraux irréversibles, coma, arrêt respiratoire
- ISRS/Venlafaxine: risque accru
- Bupropion: risque possible
- Mirtazapine: risque moindre
- Tricycliques: risque moindre, mais évités chez les personnes âgées

Syndrome de retrait des antidépresseurs

- Symptômes soudains associés à la diminution rapide de la dose ou à la cessation
- Incidence: environ 30% des patients cessant un antidépresseur
- Manifestations cliniques
 - Les plus fréquentes: fatigue, céphalée, étourdissements, nausée
 - Également: paresthésie, sensation de chocs électriques, symptômes de rhume (rhinorrhée, frissons, myalgie), anxiété, dysphorie, insomnie, rêves vivides
- Antidépresseurs à risque: paroxétine, venlafaxine (courte demi-vie, pharmacocinétique non linéaire)



Syndrome sérotoninergique

- Syndrome potentiellement létal, survenant généralement au cours des premières 24 heures après l'initiation ou le changement de dose d'une médication, la plupart du temps au cours des premières 6 heures
- Manifestations:
 - État mental: anxiété, agitation, désorientation, délirium
 - Dysautonomie: diaphorèse, tachycardie, hyperthermie, vomissement, diarrhée
 - Neuromusculaire: tremblements, myoclonie, hyperréflexie

Lithium

- Données disponibles suggèrent l'efficacité du lithium pour la prévention et le traitement de la manie aiguë chez les personnes âgées
- Toutefois, la réduction de la fonction rénale associée au vieillissement ainsi que la diminution du volume hydrique total augmentent le risque de toxicité
 - Risque accru si insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, déshydratation ou hyponatrémie
 - Attention aux thiazides, iECA, AINS
- Chez les personnes âgées:
 - Dosage diminués requis pour même lithémie
 - Plus sensibles aux effets indésirables neurologiques, apparaissent à plus faible lithémie (perméabilité accrue de la barrière hématoencéphalique)

Lithium

SYNDROME DE TOXICITÉ

- Urgence médicale aux conséquences neurologiques potentiellement irréversibles
- Tremblements, dysarthrie, ataxie, hyperréflexie, fasciculations musculaires
- Cible appropriée de lithémie chez les personnes âgées: possiblement 0,4 à 0,8 mEq/L
- Inquiétudes persistantes dans la littérature concernant l'usage chez les personnes âgées pour ces raisons, mais demeure une option thérapeutique importante pour la maladie affective bipolaire, et possiblement la dépression résistante au traitement

Anticonvulsivants

VALPROATE

- Relativement bien toléré chez les personnes âgées
- Surveillance de la fonction hépatique
- Six essais vs placebo démontrent que la valproate n'est pas plus efficace chez les personnes atteintes de TNC/agitation, voire nuisible sur le plan cognitif et cérébral

Interaction entre anticonvulsivants:

- Valproate: ↑ concentration lamotrigine
- Carbamazépine: ↓ concentration lamotrigine

LAMOTRIGINE

- Efficacité démontrée chez les personnes âgées pour prévenir/traiter la dépression bipolaire, quelques données concernant la manie et l'agitation 2° TNC
- Moins associée avec prise de poids, interactions médicamenteuses et effets cognitifs indésirables que d'autres anticonvulsivants
- Start low, go slow: évitement du syndrome de Stevens-Johnson (réaction caractérisée par nécrose extensive et détachement de l'épiderme)

Antipsychotiques

- Antipsychotiques atypiques: 1^{ère} intention pour symptômes psychotiques de toute étiologie
 - Études suggèrent l'efficacité pour psychoses d'apparition tardive
 - Usage à long terme approprié pour schizophrénie, maladie bipolaire et possiblement trouble dépressif avec caractéristiques psychotiques
 - Éviter l'usage à long terme pour autres troubles en raison des risques associés
- Surveiller:
 - Sédation
 - SEP
 - Effets anticholinergiques
 - Effets métaboliques
 - QT

Antipsychotiques

- Risperidone

- Plus grande quantité de données chez personnes âgées
- Médication de 1^{ère} intention pour SCPD
- Risque de SEP

- Olanzapine

- 1 méta-analyse incluant études publiées et non publiées suggèrent absence d'efficacité vs placebo pour SCPD
- Prise de poids importante, risque de diabète et dislipidémie, sédation
- SEP rares aux doses gériatriques habituelles (5-10mg)

- Quétiapine

- Essais randomisés contrôlés plutôt non concluants pour SCPD
- Faible risque comparatif pour SEP: 1^{ère} intention chez patient avec Parkinson ou TNC à corps de Lewy
- Risque métabolique comparable à la Risperidone, risque possible de SIADH et syndrome sérotoninergique

- Aripiprazole

- Agoniste partiel des récepteurs D2
- Moins de SEP et d'hyperprolactinémie, relativement peu d'HTO et d'effet anticholinergique (affinité modérée pour $\alpha 1$, faible pour muscarinique)
- Risque d'akathisie
- Données suggèrent l'efficacité pour adjonction pour dépression et SCPD

Clozapine

- Études suggèrent efficacité chez les personnes âgées pour schizophrénie résistante au traitement
- Toutefois, usage chez les personnes âgées significativement limité par les risques d'effets indésirables:
 - Hématologique: risque d'agranulocytose
 - Anticholinergique: confusion, délirium, constipation sévère et iléus
 - Neurologique: abaisse le seuil convulsif
 - Cardiovasculaire: effets métaboliques significatifs
- Évaluation pré-clozapine exhaustive, usage avec précaution

Antipsychotiques

ET TROUBLES NEUROCOGNITIFS

- Usage prévalent:
 - 24% des patient après 1 an en établissement de soins prolongés
 - Étude au Canada: ratio de 1:3 entre établissements à faible usage d'antipsychotiques vs établissement à haut usage
- Évidences limités
 - Usage non approuvé par FDA en raison des risques, bien qu'efficacité suggérée par les études pour traiter SCPD
 - Bénéfices peuvent surpasser les risques lorsque qualité de vie significativement altéré par la psychose ou l'agressivité
 - Prescrire seulement si échec des interventions non pharmacologiques et des alternatives pharmacologiques
- Risques accrus:
 - Usage des antipsychotiques augmente près de 2x le risque de décès vs placebo
 - Également associés avec AVCs, hyperglycémie sévère, thromboembolisme veineux
- Atypiques:
 - Comparativement moins de décès (demeure 1,6x à 1,7x vs placebo), SEP, chutes
 - Mais comparativement plus d'AVC, thromboembolisme et pancréatite
- Cessation associée avec issues cliniques plus pauvres

Syndrome neuroleptique malin

- Urgence neurologique potentiellement létale
- De moins en moins létal (aujourd'hui 10-20% vs 1960 76%)
 - Plus souvent reconnu?
 - Plus souvent envisagé que réellement diagnostiqué
- Syndrome clinique distinctif
 - Altération de l'état mental
 - Rigidité (généralisée et souvent extrême)
 - Fièvre (souvent $> 38^{\circ}\text{C}$, voire $> 40^{\circ}\text{C}$)
 - Dysautonomie (tachycardie, hypertension, tachypnée, diaphorèse intense)

Benzodiazépines

- **Prévalence:**

- 27,6% des patient 65 ans ont une prescription de benzodiazépines

- **Risques:**

- Altération de la mémoire et des performances psychomotrices
- Chute et fracture de la hanche
- Complications respiratoires chez les patients atteints de MPOC (ne pas combiner avec la clozapine)
- Facteur de risque pour Alzheimer

Favoriser: molécules sans métabolisme hépatique de phase I, sans métabolites actifs, courtes demi-vie, peu d'interactions

- Lorazépam

- Demi-vie : 10h – 20 h

- Oxazépam

- Demi-vie = 4h – 15h

- Témazépam

- Demi-vie = 8h – 22h

Hypnotiques

- Trazodone:
 - Effet antihistaminique
 - Peu d'effet anticholinergique
 - Risque d'HTO
 - Contre-indication: syndrome coronarien aigu récent
- Mirtazapine:
 - Antidépresseur efficace
 - Puissant antihistaminique, mais virtuellement aucun effet anticholinergique
 - Risque d'HTO
 - Prise de poids

« Cognitive Enhancers »

INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE

- Donépézil/Galantamine/Rivastigmine
 - Associés avec une amélioration modeste de la cognition et du fonctionnement chez les patient atteint de maladie d'Alzheimer
 - Indication de cesser toute médication anticholinergique non nécessaire avant d'initier un inhibiteur de la cholinestérase en raison de leur effets sur la cognition
 - Efficacité comparable entre eux, donc choix basé sur pharmacocinétique et voie d'administration
 - Donépézil et Galantamine ER: per os DIE, métabolisme hépatique
 - Rivastigmine: per os BID ou timbre, excrétion rénale
 - Aucun effet sur l'évolution de la maladie dégénérative
 - Détérioration symptomatique rapide peut survenir à la suite d'une discontinuation
 - Effets indésirables incluant nausée, diarrhée, perte de poids, bradycardie, syncope et cauchemars peuvent mener à la discontinuation

« Cognitive Enhancers »

ANTAGONISTE NON COMPÉTITIF DU RÉCEPTEUR NMDA

- Memantine

- Approuvé par la FDA pour le traitement de la maladie d'Alzheimer modéré à sévère
- Mécanisme d'action souhaité: diminution de l'effet neurotoxique du glutamate sans interférer avec son rôle physiologique normal
- Associé avec un retardement modeste de la détérioration de la cognition et des AVQs
- Pas de bénéfices démontrés en combinaison avec donépézil vs monothérapie donépézil
- **Bien toléré**, mais peut causer de la confusion
- Ajuster la dose si insuffisance rénale

« Cognitive Enhancers »

- Maladie d'Alzheimer
 - Essai d'inhibiteur de la cholinestérase recommandé
 - Si modérée à sévère, essai de memantine peut être envisagé
- TNC vasculaire
 - Bénéfices modestes de signification clinique incertaine des inhibiteurs de la cholinestérase
- TNC à corps de Lewy
 - Choisir de préférence la rivastigmine
- TNC frontotemporal
 - Pas de bénéfice des inhibiteurs de la cholinestérase

Syndrome anticholinergique

Vision embrouillée



Anhydrese

Rétention urinaire

Constipation



Confusion
Délirium

Hyperthermie

Rougeur



Syndrome anticholinergique

MÉDICATIONS À SURVEILLER (AFFINITÉ AVEC RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES)

- Antipsychotiques:
 - Clozapine +++
 - Olanzapine ++
 - Quétiapine ++
 - Risperidone
- Antidépresseurs
 - Tricycliques +++
 - Paroxétine
- Benztropine
- Antihistaminiques



Drug	Affinity for muscarinic acetylcholine receptors	Likelihood of anticholinergic adverse effects
Classic tri/tetracyclics		
<i>Tertiary amines</i>		
Amitriptyline	+++	✓✓✓
Imipramine	++	✓✓✓
Trimipramine	++	✓✓✓
Doxepin	++	✓✓✓
Clomipramine	++	✓✓✓
Dothiepin	+++	✓✓
<i>Secondary amines</i>		
Desipramine	+	✓
Nortriptyline	+	✓✓
Protriptyline	+++	✓✓✓
Second generation		
<i>Atypical</i>		
Mianserin	+	0
Trazodone	0	✓ ^a
<i>SSRIs</i>		
Fluoxetine	0	0
Paroxetine	+	✓
Fluvoxamine	0	✓ ^a
Sertraline	0	0

	Extrapyramidal	Sedation	Weight gain	Hyperglycaemia	Anticholinergic	Orthostatic hypotension
Atypical antipsychotics						
Risperidone	●●	●● initially	●●	●●	●	●● initially
Quetiapine	●*	●●●●	●●	●●●●	●●	●●
Olanzapine	●	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●	●
Clozapine	●	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●	●●
Amisulpride	●●*	●	●	●	●	●
Aripiprazole	●	●	●	●	●	●
Ziprasidone	●	●●	●	●	●	●●
Typical antipsychotics						
Haloperidol	●●●	●	●●	●●	●	●
Chlorpromazine	●●	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●	●●●●

Approximate frequency of adverse effects: ● (<2%) = negligible or absent; ● (>2%) = infrequent; ●● (>10%) = moderately frequent; ●●● (>30%) = frequent. * rarely a problem at usual therapeutic doses

Antidepressant	Hypertension	Orthostatic hypotension	Tachycardia	Bradycardia
SSRI				
Citalopram	0	0	0	+ (53)
Escitalopram	0	0	0	+ (53)
Paroxetine	0	0	0	+ (53)
Fluoxetine	0	0	0	+ (53)
Fluvoxamine	0	0	0	+ (53)
Sertraline	0	0	0	+ (53)
SNRI				
Venlafaxine	++/+++ + ^a	+ (63–66)	++	0
Desvenlafaxine	++	+ (53)	++	0
Duloxetine	+	+	+	0
Milnacipran	++	0	+	+ ^b (67)
Levomilnacipran	++	0	+	0
REBOXETINE				
	0	0	+	0
DNRI				
Bupropion immediate, sustained, extended release, hydrobromide	++	+	+ (68–70)	0
NSM				
Mirtazapine	0	+	0	0
Mianserin	0	++	0	0
SARI				
Nefazodone	0	+	0	+ (71)
Trazodone	0	+++	0	+ (53)
Vortioxetine	0	0	0	0
Vilazodone	0	0	0	0
AGOMELATINE				
	+ ^b	0	0	0
TCA				
Imipramine	+	++++	++	0 (72)
Amitriptyline	+	+++	+++	0
Clomipramine	+	++	++	0
Desipramine	+	++	+	0
Nortriptyline	+	+	+	0
Doxepin	+	++	++	0
Trimipramine	+	+++	++	0
Protriptyline	+	++	+	0
Maprotiline	+	++	0	0
MAOI				
Tranylcypromine	+++ ^c	++	+++ ^c	0 (72)
Phenelzine	+++ ^c	++	+++ ^c	0
Selegiline patch	0	0	0	0
Isocarboxazid	+++ ^c	+	+++ ^c	0
Moclobemide	+++ ^c	0	+++ ^c	0

Effects: + + + + = high, + + + = moderate, + + = low, + = very low, 0 = none; ^aDose higher than 225 mg/day; ^bOverdose; ^cWhen co-administered with tyramine-containing food.



Torsade de pointes

Table 1. Risk Factors for QT Prolongation

Heart disease or cardiac abnormalities (i.e., arrhythmias, left ventricular hypertrophy)

Age >65 y

Female sex

>1 QT-prolonging agent

Increased concentration of offending agent (high doses, overdose, drug interactions, or reduced clearance)

Electrolyte abnormalities (hypokalemia, hypomagnesemia)

Bradycardia

Genetic factors or congenital QT syndrome

Source: References 1, 7.

Torsade de pointes

Table 2. Psychiatric Drugs With a Higher Risk of QTc Prolongation at Therapeutic Doses

Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Thioridazine, haloperidol, chlorpromazine, pimozide
Atypical antipsychotics	Ziprasidone, iloperidone, quetiapine
SSRIs	Citalopram, escitalopram
TCAs and TeCAs	Amitriptyline, imipramine, maprotiline, nortriptyline, desipramine, clomipramine, trimipramine
SNRIs	Venlafaxine
Other antidepressants	Mirtazapine

QTc: corrected QT; SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant; TeCA: tetracyclic antidepressant.

Source: References 2-12, 14-18, 24.

Torsade de pointes

Table 3. Psychiatric Drugs With a Lower Risk of QTc Prolongation at Therapeutic Doses

Drug Class	Drug Name
Typical antipsychotics	Loxapine
Atypical antipsychotics	Olanzapine, risperidone, paliperidone, aripiprazole, asenapine, clozapine, brexpiprazole, lurasidone
SSRIs	Paroxetine, fluoxetine, sertraline, fluvoxamine
TCA and TeCAs	Doxepin
SNRIs	Duloxetine, desvenlafaxine, levomilnacipran, milnacipran
Other antidepressants	Bupropion, vortioxetine, vilazodone, trazodone

QTc: corrected QT; SNRI: serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; TCA: tricyclic antidepressant; TeCA: tetracyclic antidepressant.

Source: References 3-6, 8, 9, 13, 17-23, 25-27.

Seuil convulsif

Table III. Relative risk for seizures exhibited by some antidepressants and antipsychotics during therapeutic use^a

High risk	Intermediate to low risk
Antidepressants	
Bupropion	MAOIs
Clomipramine	Mirtazapine
Maprotiline	Nefazodone
	Various TCAs ^b
	Various SSRIs ^b
	Venlafaxine
Antipsychotics^c	
Chlorpromazine	Fluphenazine
Clozapine	Haloperidol
	Pimozide
	Risperidone
	Thioridazine
	Trifluoperazine

Conclusion

- Considérant les particularités des personnes âgées, les risques accrus et la rareté de la littérature, importance centrale de la prescription sécuritaire
- Favoriser les interventions non pharmacologiques
- Attention à la polypharmacie
 - Réévaluer les traitements
 - Envisager la déprescription
- Choisir les médicaments en fonction du profil de sécurité
- Surveiller les effets indésirables, les données paracliniques et reconnaître les toxidromes



Merci

nicholas.huynh@umontreal.ca

Bibliographie

BOYER EW, TRAUB SJ, GANETSKY M. SEROTONIN SYNDROME. UPTODATE 2022.

CALVI A, FISCHETTI I, VERZICCO I, BELVEDERI M, ZANETIDOU S, VOLPI R, COGHI P, TEDESCHI S, AMORE M, CABASSI A. ANTIDEPRESSANT DRUGS EFFECTS ON BLOOD PRESSURE. FRONTIERS 2021.

CONN D, ADAM L, BLUMBERGER D, FRANK C, JENIKOSKY P, MALACH F, MOKRY J, SPANJEVIK L, FLINT A, HERMAN N. LIGNES DIRECTRICES CANADIENNES SUR LA PRÉVENTION, L'ÉVALUATION ET DE LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES. CCSMPA MISE À JOUR 2021.

DIETLE A. QTC PROLONGATION WITH ANTIDEPRESSANTS AND ATIPSYCHOTICS. US PHARMACIST 2015.

HIRSCH M, BIRNBAUM RJ, ROY-BYRNE PP, SOLOMON D. DISCONTINUING ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS IN ADULTS. UPTODATE 2022.

MONASTERIO E, MCKEAN A. PRESCRIBING ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS IN GENERAL PRACTICE. BPJ 2011.

PISANI F, OTERI G, COSTA C, DI RAIMONDO G, DI PERRI R. EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON SEIZURE THRESHOLD. DRUG SAFETY 2002.

PRESS D, DEKOSKY ST, SCHMADER KE, MENDEZ M, WILTERDINK JL. MANAGEMENT OF NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS OF DEMENTIA. UPTODATE 2022.

RIEDEL WJ, VAN PRAAG HM. AVOIDING AND MANAGING ANTICHOLINERGIC EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS. PRATICAL THERAPEUTICS 1995.

SADAVOY J. PSYCHOTROPIC DRUGS AND THE ELERLY. NORTON 2004.

STEFFENS DC, BLAZER DG, TAKHUR ME. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION TEXTBOOK OF GERIATRIC PSYCHIATRY, 5TH EDITION. AMERICAN PSYCHIATRIC PUBLISHING 2015.

STERNS RH, EMMETT M, FORMAN J. DIAGNOSTIC EVALUATION OF ADULTS WITH HYPONATREMIA. UPTODATE 2022.

SU MK, GOLDMAN M, TRAUB SJ, BURNS MM, GANETSKY M. ANTICHOLINERGIC POISONING. UPTODATE 2022.

WIJDICKS EF, AMINOFF MJ, RABINSTEIN AA, WILTERDINKS JL. NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME. UPTODATE 2022.