https://doi.org/10.17116/jnevro201811841126-133

Эффективность фармакологических подходов к терапии синдрома апатии при деменции

А.С. АВЕДИСОВА*, А.Б. ГЕХТ, К.В. ЗАХАРОВА, Р.Г. АКЖИГИТОВ

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского», Москва, Россия; ГБУЗ «Научно-практический центр психоневрологии им. З.П. Соловьева ДЗ Москвы», Москва, Россия

Статья представляет собой обзор литературы по применению психофармакологических препаратов для терапии синдрома апатии в структуре нейрокогнитивных расстройств. Выделены данные, полученные с учетом требований доказательной медицины. Рассматриваются рекомендации по ведению больных.

Ключевые слова: *апатия, нейрокогниция, фармакотерапия.*

The efficacy of pharmacological approaches to therapy of the apathy syndrome in dementia disorders

A.S. AVEDISOVA, A.B. GUEKHT, K.V. ZAKHAROVA, R.G. AKZHIGITOV

Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia; Soloviev Scientific and Practical Center of Psychoneurology, Moscow, Russia

The article presents a literature review of psychopharmacological methods of treatment of the apathy syndrome, which is common in neurocognitive disorders. The review provides recommendations for the management of such patients, taking into account evidence-based medicine.

Keywords: *apathy, neurocognition, pharmacotherapy.*

Апатический синдром является одним из самых сложных клинических феноменов. Он может возникать в рамках как психических, так и неврологических расстройств (инсульт, черепно-мозговая травма, болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и др.). В психологическом аспекте он представляет собой форму исполнительской и когнитивной дисфункции [1, 2]. Апатический синдром часто сочетается с тревогой, депрессией, а также снижением когнитивного функционирования [3]. В представлении большинства авторов апатический синдром включает снижение целенаправленного поведения [4, 5], расстройство мотивации, нарушение инициации действия [6] и т.п. Клинически речь идет о когнитивных, поведенческих и эмоциональных расстройствах [7]. В связи с этим в последние годы апатический синдром рассматривается как мультидименсиональный феномен, вторичный по отношению к дисфункции или поражению префронтальной коры и представляющий мишень для фармакологического, психотерапевтического и психосоциального вмешательства [8].

Несмотря на широкое распространение апатического синдрома в клинической практике, его негативное влияние на продолжительность [9] и качество жизни таких пациентов, а также высокую частоту инвалидизации и снижение качества жизни ухаживающих за пациентами лиц [10], вопросы, касающиеся его терапии, остаются малоизученными.

В последние годы увеличивается количество статей, посвященных лечению апатии [11]. К сожалению, многие из них отличаются невысоким качеством проводимых исследований. Достаточно сослаться на опубликованный в 2012 г. обзор литературы [12], в котором качество методологии анализируемых исследований оценивалось с помощью двух критериев. Первый из них был разработан авторами на основе изданных директив [13—16], согласно которым исследование считалось качественным при наборе 11 баллов и более из 16 (критерии приведены в **таблице**). Второй критерий качества исследования соотносился авторами обзора с уровнями доказательств, опубликованными Australian National Health and Medical Research Council, где уровнем I (самый высокий) является систематический обзор исследований, уровнем II — рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), уровнями III-1 — псевдорандомизированное контролируемое исследование, III-2 — сравнительное исследование с группой контроля, III-3 — сравнительное исследование без группы контроля, уровнем IV (самый низкий) — описание серии случаев [17]. Результаты упомянутого обзора показали, что за обозначенный период в 40 лет методология большинства выполненных исследований не отвечала

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: alla.avedisova@gmail.com

Критерии качества методологии исследований

Критерий	Баллы
Дизайн исследования	
Рандомизированное	1
Рандомизированное согласно Дельфийским спецификациям	1
Контрольная группа или группа сравнения	1
Слепое	1
Субъекты	
Группы подобны между собой на момент включения в исследование относительно самых важных прогностических факторов	1
Точно определенные критерии включения	1
Использование стандартных диагностических критериев	1
Все субъекты были включены в анализ или были описаны причины исключения	1
Результат лечения	
Валидизированные надежные измерения	1
Последующая оценка в течение 6 мес или более	1
Статистика	
Представлены статистические результаты для всех полученных данных	1
Представлены точечные оценки и оценка динамики основных результатов	1
Посчитана статистическая значимость	1
Сделана поправка для множественных сравнений	1
Доказательства достаточной мощности	1
Анализ всех рандомизированных пациентов	1
Хорошее качество	⩾11

критерию качества и только 17 (26%) из 63 исследований соответствовали 11 баллам.

В другом систематическом обзоре литературы [18], выполненном на основе анализа опубликованных за последние 10 лет клинических исследований, посвященных терапии апатии в структуре БА, из обнаруженных по интернет-поиску 88 статей, только 14 (15%) соответствовали критерию качества.

Следует отметить, что необходимость терапевтического воздействия на апатию у пациентов с признаками деменции отмечалась с самых ранних этапов психофармакологической эры. При этом по мере открытия новых препаратов почти все они изучались на данном контингенте больных. Так, в проводившихся в 1970—1980 гг. работах оценивались эффекты типичных антипсихотических средств при апатии в структуре деменции, хотя апатия и не рассматривалась как первичная цель терапии, однако при анализе результатов лечения учитывались такие характеристики состояния пациентов, как снижение инициативы и социального интереса, безразличие.

При изучении *типичных антипсихотических средств* (галоперидол [19—21], тиоридазин, локсапин, хлорпромазин [22—26], мезоридазин [27] и перфеназин (фентиазин) [28]) было установлено, что назначение лишь некоторых из них приводило к существенной редукции явлений апатии. Так, при исследовании галоперидола J. Tobin и соавт. [29] было отмечено, что у 18 пациентов с сенильным слабоумием наблюдалось заметное снижение апатии только при отмене терапии. Сравнение локсапина с галоперидолом в 10-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [30] гериатрических пациентов показало эффективность обоих средств в отношении продуктивной симптоматики, но при назначении локсапина наблюдалась также положительная динамика по показателю «социальный интерес». D. Birkett и соавт. [31] сообщили о редукции эмоционального безразличия у 26 пациентов со старческим или атеросклеротическим психозом при применении тиотиксена. В другом исследовании [32], проведенном у 54 пациентов с хроническим мозговым синдромом и сенильным психозом при терапии трифлуоперазином, была отмечена редукция апатии на 2-й неделе лечения и отсутствие таковой на 6-й неделе. Иные данные были получены при применении перфеназина [28]: в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом обследовании 85 стационарных больных с деменцией и поведенческими/психологическими симптомами: положительных изменений в выраженности апатии выявлено не было.

Что касается *атипичных нейролептиков*, то в соответствующих работах также были получены неоднозначные результаты. Так, было проведено ретроспективное исследование [33] влияния клозапина при тяжелой деменции. За 15-месячный период терапии низкие дозы клозапина после его отмены на срок 2—35 дней назначались повторно. Анализ результатов проведенной работы показал отсутствие существенных изменений в выраженности апатии. Вместе с тем показатель «социальный интерес» коррелировал с лечением: после отмены клозапина он снизился, а после возобновления его приема — возрос. 12-Недельное открытое исследование применения рисперидона, проведенное M. Onor и соавт. [34] у 135 пациентов с БА, показало эффективность этого препарата: до начала лечения средний балл по апатии по шкале NPI составлял 1,51±2,5, на 4-й неделе лечения — 1,02±1,74, а на 12-й — статистически значимо редуцировался до 0,58±0,29 балла. A. Negron и W. Reichman [35] получили положительный результат при оценке действия рисперидона на апатию у пациентов с «негативными симптомами» при БА: в конце 12-недельного терапевтического периода апатия подверглась 28% редукции, а «отказ от социальной активности» — 27%.

Данных о применении других атипичных антипсихотиков при апатии в структуре деменций мало. В работе P. De Deyn и соавт. [36] приводятся результаты 10-недельного применения разных доз оланзапина у 652 пациентов с тяжелой формой БА, в которых показана редукция явлений апатии при применении препарата в дозе 7,5 мг/день. Единичный случай положительного эффекта применения арипипразола у пациента с апатией при эпилепсии описали также V. Monga и соавт. [37]: при назначении в дозе 15 мг/день в течение 6 нед динамика показателей по шкале апатии характеризовалась снижением баллов с 45 до 30 на 6-й неделе терапии.

Приведенные выше исследования свидетельствуют об отсутствии достоверных данных о влиянии типичных антипсихотиков при терапии апатии в структуре деменций различного генеза. В отношении атипичных антипсихотиков полученные результаты отражают более обнадеживающую информацию. Речь идет о благоприятном эффекте некоторых из этих препаратов на социальную активность больных. Однако в большинстве эти исследования были выполнены на малых выборках и с не соответствующей критериям качества методологией.

Практически все исследования, посвященные применению *антидепрессантов* при лечении апатического синдрома, дали отрицательный результат, что является косвенным доказательством самостоятельности рассматриваемого феномена и его независимости от депрессии [38]. В трех исследованиях [28, 39, 40] использовался циталопрам, его влияния на уровень апатии выявлено не было. В небольшом открытом исследовании тразодона при лобно-теменной деменции [41] и двойном слепом его исследовании при БА [42] также не было выявлено изменения в выраженности апатии. В эту группу работ может быть отнесено двойное слепое рандомизированное исследование [43], включавшее 12 пациентов с БА. В нем не была выявлена эффективность хлорфенилпипиразина (метаболит тразодона) в отношении апатии. Моклобемид и флувоксамин оказались неэффективными в отношении апатии в структуре лобно-теменной деменции [44, 45]. Более того, сообщалось об увеличении выраженности апатии у пациентов с БП, принимавших антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [46]. Следует напомнить, что при длительном применении СИОЗС могут возникать нежелательные эффекты типа поведенческой и аффективной индифферентности, индуцированной апатии, синдрома СИОЗС-индуцированной апатии, амотивационного синдрома, антидепрессивного синдрома апатии [47—49], которые отражают снижение эмоциональных реакций с чувством притупления эмоций, что клинически сходно с проявлениями апатического синдрома.

Большой интерес представляет двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [50], в котором изучалась эффективность агомелатина при апатии у пациентов с лобно-теменной деменцией и был отмечен положительный результат.

Известно, что в соответствии с холинергической гипотезой патогенеза БА при этом заболевании применяются *ингибиторы ацетилхолинэстеразы* (ИАХЭ). В ряде исследований [51—55] была выявлена их эффективность не только в отношении когнитивных симптомов, но и таких явлений, как апатия, депрессия, тревога и двигательная активность. Первым из холинергических препаратов был такрин, который в настоящее время из-за побочных эффектов редко применяется в практике, но ранее при длительном (более 24 нед) применении была отмечена [56] его эффективность на снижение уровня апатии при БА. Положительные результаты были получены и при использовании донепезила [57—66]. При этом в двух исследованиях [59, 62] было отмечено, что эффективность донепезила выше при большей выраженности симптомов апатии. Были описаны случаи его успешного применения для лечения апатии и при деменции с тельцами Леви [67]. В последующие годы большее внимание стал привлекать к себе селективный ИАХЭ — ривастигмин [68—77]. В одном из больших натуралистических исследований [68], которое включало 2119 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, редукция синдрома апатии была клинически значимой и наблюдалась у 62,2% пациентов. В открытом исследовании P. Aupperle и соавт. [69] было также отмечено сокращение на 39% проявлений апатии у пациентов с умеренно тяжелой БА, а в работе I. McKeith и соавт. [70] редукция явлений апатии была у 63% больных при деменции с тельцами Леви. При этом в последнем исследовании было подчеркнуто, что благоприятное воздействие препарата исчезало после его отмены. Эффективность ривастигмина в отношении явлений апатии при БА была подтверждена в ряде открытых обсервационных исследований [71, 72], а также при лечении пациентов со смешанной деменцией [73], БП [74, 75]. В двух работах [76, 77] положительная динамика симптомов апатии отмечалась только на уровне тенденции (в этих случаях речь шла о сосудистой и лобно-теменной деменции).

В литературе нашли отражение также исследования галантамина (ИАХЭ обратимого действия). В одном из них [78] было отмечено улучшение у 87% пациентов с апатией, и эти данные были подтверждены в двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. В первом из них [79] выявлено статистически значимое снижение уровня апатии в группе пациентов с сосудистой и смешанной деменцией, другое [80] — показало, что использование галантамина позволяет улучшить поведение больных с БА и уменьшить проявление апатии.

ИАХЭ метрифонат до снятия с производства в связи с выраженными побочными эффектами и осложнениями (дыхательный паралич и проблемы с нейромышечной передачей) рассматривался как еще один препарат для лечения БА [81]. О его положительных эффектах в отношении апатии было сообщено в двух больших 26-недельных рандомизированных двойных слепых исследованиях [82, 83], в одном из которых [83] был отмечен дозозависимый эффект.

Установление роли нарушения глутаматной трансмиссии в патогенезе БА стимулировало проведение ряда исследований, направленных на изучение возможности применения *мемантина* при апатии в случаях БА с различной степенью выраженности деменции [84]. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях мемантина [85, 86] была отмечена существенная редукция проявлений синдрома апатии при БА и сосудистой деменции по сравнению с контролем, хотя по степени тяжести деменции указанные исследования различались: в работе J. Diehl-Schmid [85] было 60 пациентов с легкой и умеренной деменцией, а в исследовании M. Pantev [86] — 317 больных с тяжелой деменцией. Рандомизированные контролируемые исследования меман-

тина в сравнении с плацебо без дополнительного лечения [87] и в комбинации с донепезилом [88] показали, что их эффективность в отношении апатии находится на уровне тенденции. Небольшое открытое исследование мемантина у пациентов с лобно-теменной деменцией [89] дало отрицательные результаты, однако в другой работе [90] был отмечен небольшой эффект.

Определенное место в литературе занимают исследования, в которых была использована комбинированная терапия препаратами с разным механизмом действия. В исследовании M. Kuronen и соавт. [91] было включено более 1000 человек, лечившихся ИАХЭ, мемантином и их комбинацией. Во всех трех группах была констатирована статистически значимая редукция апатии. Имеются также данные [92] об эффективности применения сочетания донепезила и холина альфосцерата с этим синдромом при БА.

При применении *психостимуляторов* у пациентов с апатией в структуре деменций ожидалась эффективность, основанная на механизме их действия (влияние на анатомические структуры, отвечающие за бодрость и исполнительские функции), а также на результатах ряда исследований, показавших значительное повышение уровня бодрствования по сравнению с плацебо у пациентов с избыточной сонливостью. Однако результаты оказались не столь однозначными. Только в двух исследованиях [93, 94] метилфенидата была отмечена существенная редукция явлений апатии, но в других работах [95, 96] применение метилфенидата и модафинила дало отрицательные результаты.

Неоднозначные результаты выявились и при назначении *дофаминергических препаратов*. В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях ротиготина [97, 98], выполненных на достаточном клиническом материале, в отношении явлений апатии не было установлено различий в действии активного препарата и плацебо. В то же время C. Blundo и соавт. [99] сообщили о значительной редукции апатии у 6 наблюдавшихся ими пациентов, получавших дофаминергическую терапию (прамипексол, ропинирол и ротиготин). В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [100] амантадина было отмечено статистически значимое преимущество препарата по сравнению с плацебо в отношении апатии, развившейся после черепно-мозговой травмы. Сходные положительные результаты наблюдались при назначении пирибедила в течение 12 нед пациентам с апатией при БП, что привело к редукции ее явлений на 46,6% [101].

Предпринимались попытки изучения воздействия на апатию при когнитивных расстройствах и других классов препаратов. Так, в двух исследованиях нимодипина (антагонист кальция) [102, 103] было отмечено существенное снижение ее проявлений. Без статистически значимого эффекта завершилось двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ноотропного препарата нефирацетам [104] (цитопротективное действие опосредовано повышением ГАМК, холина и моноаминергических нейротрансмиттеров) при апатии у пациентов, перенесших инсульт. Авторы связали такие результаты с малым объемом выборки. Вазодилатационные эффекты пентофиллина, связанные с ингибированием фермента фосфодиэстеразы и увеличением концентрации циклического аденозинмонофосфата в клетках гладкой мускулатуры стенок кровеносных сосудов, послужили основанием для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования его эффективности у 289 пациентов с явлениями апатии на фоне мультиинфарктной деменции, которое, однако, также не привело к положительным результатам [105].

Отрицательные результаты были получены в двух исследованиях с применением *противоэпилептических препаратов*. В одном из них — рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом кроссоверном исследовании [106] назначался вальпроат натрия в течение 8 нед 42 стационарным пациентам со старческой деменцией (БА, сосудистая деменция, БП, неспецифическая, смешанная), в другом [107] использовался габапетин как добавление к существующей терапии ИАХЭ 20 пациентам с предположительным диагнозом БА.

Несмотря на относительно небольшое число исследований, посвященных теме настоящего обзора, в литературе [108—110] приводятся некоторые рекомендации в отношении подходов к оценке и терапии апатии в структуре когнитивных расстройств, которые в обобщенном виде изложены ниже.

1. Необходимо всесторонне оценить состояние каждого пациента, включая сопутствующие заболевания (расстройства) и сопутствующее лечение, с целью исключения любой другой причины синдрома апатии (например, инфекция мочевых путей, депрессия, использование марихуаны или СИОЗС и др.), помимо его обусловленности деменцией.

2. Обязательно обратить внимание на окружающую обстановку пациента с целью оптимизации уровня стимуляции/активности и достижения так называемой «обогащенной среды», что включает благоприятную обстановку для жизни (комфортно устроенное пространство, наличие пищи, возможность свободной поисковой активности).

3. Обучение сиделок специальным навыкам в рамках специализированных программ и курсов по уходу за такими пациентами, в том числе вовлечение их в план лечения.

4. При отсутствии жалоб пациента на явления апатии рекомендуется сначала использовать немедикаментозные методы (музыкотерапия, комплексы упражнений, анималтерапия, мультисенсорная стимуляция, специальные программы ухода, лечебно-профилактическая активность и др.).

5. Порог начала медикаментозного лечения не определен и меняется в зависимости от окружающей обстановки и контакта с тем, кто оказывает помощь таким пациентам. Одни авторы считают необходимым до назначения фармакотерапии отслеживание симптомов апатии в течение 1 мес с учетом возможного спонтанного обратного развития симптомов. Другие, наоборот, утверждают важность как можно более раннего назначения медикаментозных средств с целью предотвращения появления нарушений поведения.

6. При назначении фармакотерапии предпочтение отдается использованию холинергических препаратов при отсутствии противопоказаний к ним. Среди других препаратов с ограниченной и недостаточно доказанной эффективностью следует отметить мемантин, атипичные антипсихотические средства, психостимуляторы. Антидепрессанты и противоэпилептические препараты не следует назначать таким пациентам из-за отсутствия доказанной эффективности.

7. Отсутствуют сведения о необходимой продолжительности назначения медикаментозной терапии таким пациентам. Однако, учитывая данные о корреляции явлений апатии с тяжестью когнитивных расстройств, можно рекомендовать в этих случаях длительную терапию.

Таким образом, хотя апатия при когнитивных расстройствах лишь недавно стала мишенью фармакотерапевтических подходов и большинство проведенных исследований в этой области не соответствует «золотому» стандарту качества, консенсус относительно диагностических критериев этого синдрома и методов его оценки способствует проведению рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, позволяющих выявить возможности терапевтического влияния на поведенческие, когнитивные и эмоциональные составляющие данного синдрома. Как следует из данного обзора, проведенные плацебо-контролируемые исследования с апатией в качестве главной «мишени» терапии и основного оцениваемого результата показали, что холинергические средства являются наиболее перспективными для этой группы пациентов. В качестве следующего шага при проведении будущих исследований следует, используя современные диагностические критерии синдрома апатии, применить достижения в области нейровизуализации и поиска биомаркеров, выявляя достоверную связь между апатией и ответом на лечение. В итоге валидность диагностических критериев и биомаркеров будет определять возможность идентификации пациентов с более высокой вероятностью положительной реакции на специфическое лечение.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-04-01164.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1700-1707. Review. PubMed PMID: 11844006.
2. Аведисова А.С., Гехт А.Б., Захарова К.В., Дашкина Г.К., Попов Г.Р. Апатия в структуре психических и неврологических расстройств позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(6):77-85. PubMed PMID: 25075419. [Avedisova AS, Guekht AB, Zakharova KV, Dashkina GK, Popov GR. Apathy in the structure of mental and neurological disorders of the old age. *Zh Nevrol Psikhiatr im. S.S. Korsakova*. 2014;114(6):77-85. Review. (In Russ.). PubMed PMID: 25075419. (In Russ.)].
3. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002*;73:636-642. https://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.636
4. Brown RG, Pluck G. *Negative symptoms: the «pathology» of motivation and goal-directed behaviour. Trends in Neurosciences [Internet].* Elsevier BV. 2000;23(9):412-417. https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01626-x
5. Differential diagnosis and classification of apathy. *American Journal of Psychiatry [Internet]. American Psychiatric Publishing.* 1990;147(1):22-30. https://doi.org/10.1176/ajp.147.1.22
6. Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. *Journal of Neurology [Internet]. Springer Nature.* 2006;253(7):54-61. https://doi.org/10.1007/s00415-006-7012-5
7. Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FR, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M, Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry.* 2009;24(2):98-104. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001
8. Derouesné C. Apathy: a useful but limited concept. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2004;2(1):19-28. Review. French. PubMed PMID: 15683965.
9. Diesfeldt HFA, Houte LR, Moerkens RM. *Duration of survival in senile dementia. Acta Psychiatrica Scandinavica [Internet].* Wiley-Blackwell; 1986;73(4):366-371. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1986.tb02697.x
10. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001;56(6):730-736. https://doi.org/10.1212/WNL.56.6.730
11. Crocco EA, Loewenstein DA. Psychiatric aspects of mild cognitive impairment. Current Psychiatry Reports [Internet]. *Springer Nature.* 2005;7(1):32-36. https://doi.org/10.1007/s11920-005-0021-8
12. Berman K, Brodaty H, Withall A, Seeher K. Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20(2):104-122. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31822001a6
13. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, Scholten RJ. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):003477. Review. PubMed PMID: 15266489.
14. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(12):1235-1241. PubMed PMID: 10086815.
15. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Physical Therapy [Internet]. Oxford University Press (OUP).* 2003. https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713
16. NHMRC NHMRC additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Available at www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications
17. O'Brien P, Silagy C, McCallum J. How to Review the Evidence: Systematic Identification and Review of the Scientific Literature. *Spine.* 1999;24:1813-1819.
18. Rea R, Carotenuto A, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Apathy in Alzheimer's disease: any effective treatment? *Scientific World Journal.* 2014:421385. https://doi.org/10.1155/2014/421385
19. Götestam KG, Ljunghall S, Olsson B. *A double-blind comparison of the effects of haloperidol and cis(Z)-clopenthixol in senile dementia. Acta Psychiatrica Scandinavica [Internet].* Wiley-Blackwell. 1981;64:46-53. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1981.tb06213.x
20. Devanand DP, Sackeim HA, Brown RP, Mayeux R. A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1989;46(8):854-857. https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520440036018
21. Burgio LD, Sinnott J, Janosky JE, Hohman MJ. Physicians' acceptance of behavioral treatments and pharmacotherapy for behavioral disturbances in older adults. *Gerontologist.* 1992;32(4):546-551. https://doi.org/10.1093/geront/32.4.546
22. Barnes R, Veith R, Okimoto J, Raskind M, Gumbrecht G. Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1170-1174. https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1170
23. Kirven LE, Montero EF. Comparison of thioridazine and diazepam in the control of nonpsychotic symptoms associated with senility: double-blind study. *J Am Geriatr Soc.* 1973;21(12):546-551. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1973.tb01661.x
24. Barton R, Hurst L. Unnecessary use of tranquilizers in elderly patients. *Br J Psychiatry.* 1966;112(491):989-990. https://doi.org/10.1192/bjp.112.491.989
25. Birkett DP, Boltuch B. Chlorpromazine in geriatric psychiatry. *J Am Geriatr Soc.* 1972;20(8):403-406. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1972.tb01644.x
26. Cahn LA, Diesfeldt HF. The use of neuroleptics in the treatment of dementia in old age. A critical analysis with reference to an experiment with a long-acting oral neuroleptic (penfluridol Janssen). *Psychiatr Neurol Neurochir.* 1973;76(6):411-420.
27. Goldstein SE. The use of mesoridazine in geriatrics. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1974;16(4):316-323.

28. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. *Comparison of Citalopram, Perphenazine, and Placebo for the Acute Treatment of Psychosis and Behavioral Disturbances in Hospitalized, Demented Patients. American Journal of Psychiatry [Internet]. American Psychiatric Publishing.* 2002;159(3):460-465. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.460
29. Tobin JM, Brousseau ER, Lorenz AA. Clinical evaluation of haloperidol in geriatric patients. *Geriatrics.* 1970;25(6):119-122.
30. Petrie WM, Ban TA, Berney S, Fujimori M, Guy W, Ragheb M, et al. Loxapine in Psychogeriatrics. *Journal of Clinical Psychopharmacology [Internet].* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 1982;2(2):122-125. https://doi.org/10.1097/00004714-198204000-00008
31. Birkett D, Raskin A. Arteriosclerosis, Infarcts, and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. Wiley-Blackwell. 1982;30(4):261-266. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb07099.x
32. Lovett WC, Stokes DK, Taylor LB, Young ML, Free SM, Phelan DG. Management of behavioral symptoms in disturbed elderly patients: comparison of trifluoperazine and haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(6):234-236.
33. Oberholzer AF, Hendriksen C, Monsch AU, Heierli B, Sthelin HB. Safety and Effectiveness of Low-Dose Clozapine in Psychogeriatric Patients: A Preliminary Study. *International Psychogeriatrics* [Internet]. Cambridge University Press (CUP); 1992;4(2):187-195. https://doi.org/10.1017/s1041610292001017
34. Onor ML, Saina M, Trevisiol M, Cristante T, Aguglia E. *Clinical experience with risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia.* Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry [Internet]. Elsevier BV. 2007;31(1):205-209. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.001
35. Negron AE, Reichman WE. *Risperidone in the Treatment of Patients With Alzheimers Disease With Negative Symptoms. International Psychogeriatrics* [Internet]. *Cambridge University Press* (CUP); 2000;12(4):527-536. https://doi.org/10.1017/s1041610200006633
36. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, Young CA, Lehman DL, Breier A. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):115-126. https://doi.org/10.1002/gps.1032
37. Monga V, Padala PR. Aripiprazole for Treatment of Apathy. *Innov Clin Neurosci.* 2015;12(9-10):33-36. PubMed PMID: 26634180; PubMed Central PMCID: PMC4655898.
38. Withall A, Brodaty H, Altendorf A, Sachdev PS. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. International Psychogeriatrics [Internet]. *Cambridge University Press (CUP).* 2010;23(02):264-273. https://doi.org/10.1017/s1041610209991116
39. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. *A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. Acta Psychiatrica Scandinavica [Internet].* Wiley-Blackwell. 1992;86(2):138-145. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1992.tb03242.x
40. Siddique H, Hynan LS, Weiner MF. Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy, and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(6):915-918. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04828
41. Lebert F, Pasquier F. Trazodone in the treatment of behaviour in frontotemporal dementia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1999;14:27-281. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199906)14:4<279::AID-HUP89>3.0.CO;2-1
42. Lebert F, Delacourte A, Pasquier F. Treatment of frontotemporal dementia. Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual — 2002 [Internet]. *Informa UK Limited.* 2002;171-182. https://doi.org/10.1201/b14342-12
43. Lawlor BA, Sunderland T, Mellow AM, Hill JL, Newhouse PA, Murphy DL. *A preliminary study of the effects of intravenous m-chlorophenylpiperazine, a serotonin agonist, in elderly subjects. Biological Psychiatry [Internet].* Elsevier BV. 1989;25(6):679-686. https://doi.org/10.1016/0006-3223(89)90237-0
44. Adler G, Teufel M, Drach LM. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia: treatment response to the MAO-A inhibitor moclobemide. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Wiley-Blackwell. 2003;18(7):653-655. https://doi.org/10.1002/gps.894
45. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, et al. Efficacy of Fluvoxamine as a Treatment for Behavioral Symptoms in Frontotemporal Lobar Degeneration Patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [Internet]. S. Karger AG. 2004;17(3):117-121. https://doi.org/10.1159/000076343
46. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, Ward H, Oyama G, Limotai N, et al. Are Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Associated With Greater Apathy in Parkinson's Disease? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* [Internet]. American Psychiatric Publishing. 2012;24(3):326-330. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11090210
47. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont).* 2010;7(10):14-18. PubMed PMID: 21103140.
48. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for Quitting Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy: Paradoxical Psychological Side Effects and Patient Satisfaction. *Psychotherapy and Psychosomatics [Internet].* S. Karger AG. 2004;73(6):380-385. https://doi.org/10.1159/000080392
49. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Apathy: A Pediatric Case Series. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology [Internet]. *Mary Ann Liebert Inc.* 2006;16(1-2):227-233. https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.227
50. Callegari I, Mattei C, Benassi F, Krueger F, Grafman J, Yaldizli Ö, et al. Agomelatine Improves Apathy in Frontotemporal Dementia. *Neurodegenerative Diseases* [Internet]. S. Karger AG. 2016;16(5-6):352-356. https://doi.org/10.1159/000445873
51. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Dementia and Severe Behavioral Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Elsevier BV. 2006;14(7):605-612. https://doi.org/10.1097/01.jgp.0000221293.91312.d3
52. Robert P. Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's Disease and related dementias: focus on rivastigmine. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(3):156-171. https://doi.org/10.1185/030079902125000561
53. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology.* 1996;47(4):876-883. https://doi.org/10.1212/WNL.47.4.876
54. Kaufer DI. Cholinergic therapy for neuropsychiatric symptoms in neurologic disorders. Current Psychiatry Reports [Internet]. *Springer Nature.* 1999;1(1):78-84. https://doi.org/10.1007/s11920-999-0013-1
55. Overshott R, Byrne J, Burns A. Nonpharmacological and pharmacological interventions for symptoms in Alzheimer's disease. Expert Review of Neurotherapeutics [Internet]. *Informa Healthcare.* 2004;4(5):809-821. https://doi.org/10.1586/14737175.4.5.809
56. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D. Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1996;9(1):1-6. https://doi.org/10.1177/089198879600900101
57. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1590-1599. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2001.49266.x
58. Seltzer B. Efficacy of Donepezil in Early-Stage Alzheimer Disease. Archives of Neurology [Internet]. *American Medical Association (AMA).* 2004;61(12):1852. https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1852
59. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The Spectrum of Behavioral Responses to Cholinesterase Inhibitor Therapy in Alzheimer Disease. Archives of Neurology [Internet]. *American Medical Association (AMA).* 1999;56(11):1388. https://doi.org/10.1001/archneur.56.11.1388
60. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(7):487-492. https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0705
61. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57(4):613-620. https://doi.org/10.1212/wnl.57.4.613
62. Tanaka M, Namiki C, Thuy DH, Yoshida H, Kawasaki K, Hashikawa K, Fukuyama H, Kita T. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2004;225(1-2):135-141. https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.07.009
63. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Neurology [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2004;63(2):214-219. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000129990.32253.7b
64. Rockwood K, Fay S, Gorman M, Carver D, Graham JE. The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurol.* 2007;7:26. https://doi.org/10.1186/1471-2377-7-26
65. Lopez OL, Mackell JA, Sun Y, Kassalow LM, Xu Y, McRae T, Li H. Effectiveness and safety of donepezil in Hispanic patients with Alzheimer's

disease: a 12-week open-label study. *J Natl Med Assoc.* 2008;100(11):1350-1358. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.05.2452

66. Rea R, Carotenuto A, Traini E, Fasanaro AM, Manzo V, Amenta F. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. *IOS Press.* 2015;48(2):377-383. https://doi.org/10.3233/jad-141983
67. Lanctôt KL, Herrmann N. Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(4):338-345. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(200004)15:4<338::aid-gps119>3.0.co;2-u
68. Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schecter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61(6):886-895. https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01387.x
69. Aupperle PM, Koumaras B, Chen M, Rabinowicz A, Mirski D. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(10):1605-1612. https://doi.org/10.1185/030079904125004204
70. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, Perry EK. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(5):387-392. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(200005)15:5<387::aid-gps131>3.0.co;2-9
71. Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Réhel B, Schecter R. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE). Current Medical Research and Opinion [Internet]. *Informa Healthcare.* 2010;26(5):1149-1160. https://doi.org/10.1185/03007991003688888
72. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D; Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(3):137-148. https://doi.org/10.1016/s1543-5946(05)80020-0
73. Potkin SG, Alva G, Gunay I, Koumaras B, Chen M, Mirski D. A Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Rivastigmine in Patients with Mixed Dementia. *Drugs & Aging* [Internet]. *Springer Nature.* 2006;23(3):241-249. https://doi.org/10.2165/00002512-200623030-00006
74. Devos D, Moreau C, Maltête D, Lefaucheur R, Kreisler A, Eusebio A, Defer G, Ouk T, Azulay JP, Krystkowiak P, Witjas T, Delliaux M, Destée A, Duhamel A, Bordet R, Defebvre L, Dujardin K. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(6):668-674. https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306439
75. Oh YS, Kim JS, Lee PH. Effect of Rivastigmine on Behavioral and Psychiatric Symptoms of Parkinson's Disease Dementia. *J Mov Disord.* 2015;8(2):98-102. https://doi.org/10.14802/jmd.15041
76. Moretti R. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: A randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* [Internet]. *SAGE Publications.* 2003;18(5):265-272. https://doi.org/10.1177/153331750301800508
77. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in vascular dementia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet]. *Informa Healthcare.* 2004;5(6):1399-1410. https://doi.org/10.1517/14656566.5.6.1399
78. Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Barnes N. Naturalistic Treatment of Alzheimer's Disease with Galantamine. *CNS Drugs* [Internet]. *Springer Nature.* 2007;21(4):335-336. https://doi.org/10.2165/00023210-200721040-00006
79. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9314):1283-1290. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08267-3
80. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of Behavioral Disturbances and Caregiver Distress by Galantamine in Patients With Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. *American Psychiatric Publishing.* 2004;161(3):532-538. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.532
81. Grimmer T, Kurz A. Effects of Cholinesterase Inhibitors on Behavioural Disturbances in Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging* [Internet]. *Springer Nature.* 2006;23(12):957-967. https://doi.org/10.2165/00002512-200623120-00003
82. Kaufer D. Beyond the Cholinergic Hypothesis: The Effect of Metrifonate and Other Cholinesterase Inhibitors on Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [Internet]. S. Karger AG. 1998;9(2):8-14. https://doi.org/10.1159/000051193
83. Dubois B, McKeith I, Orgogozo JM, Collins O, Meulien D. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of two doses of metrifonate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the MALT study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14(11):973-982. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199911)14:11<973::aid-gps58>3.3.co;2-l
84. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(5):459-464. https://doi.org/10.1002/gps.1341
85. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Wiley-Blackwell. 2008;23(7):754-759. https://doi.org/10.1002/gps.1973
86. Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural eveluation in long-term care patients with mild to modertae dementia under memantine treatment. *Zeitschrt fur Gerontopsychologie Und-Psychiatrie.* 1993;6:103-117.
87. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med. 2003*;348(14):1333-1341. https://doi.org/10.1056/nejmoa013128
88. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. *JAMA* [Internet]. *American Medical Association (AMA).* 2004;291(3):317. https://doi.org/10.1001/jama.291.3.317
89. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Wiley-Blackwell. 2008;23(7):754-759. https://doi.org/10.1002/gps.1973
90. Swanberg MM. Memantine for Behavioral Disturbances in Frontotemporal Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders [Internet].* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2007;21(2):164-166. https://doi.org/10.1097/wad.0b013e318047df5d
91. Kuronen M, Koponen H, Nykänen I, Karppi P, Hartikainen S. Use of antidementia drugs in home care and residential care and associations with neuropsychiatric symptoms: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2015;15:100. https://doi.org/10.1186/s12877-015-0102-4
92. Rea R, Carotenuto A, Traini E, Fasanaro AM, Manzo V, Amenta F. Apathy Treatment in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. *IOS Press.* 2015;48(2):377-383. https://doi.org/10.3233/jad-141983
93. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, Ryan M, Liu BA, Busto UE, Lanctôt KL. Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):296-301. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318172b479
94. Kaplitz SE. Withdrawn, Apathetic Geriatric Patients Responsive to Methylphenidate. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. Wiley-Blackwell. 1975;23(6):271-276. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1975.tb00317.x
95. Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, Bhatia SC, Wengel SP, Potter JF, et al. Methylphenidate for Apathy and Functional Status in Dementia of the Alzheimer Type. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Elsevier BV. 2010;18(4):371-374. https://doi.org/10.1097/jgp.0b013e3181cabcf6
96. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):796-801. https://doi.org/10.4088/JCP.10m06708
97. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, Bauer L. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016;16:90. https://doi.org/10.1186/s12883-016-0610-7
98. Antonini A, Bauer L, Dohin E, Oertel WH, Rascol O, Reichmann H, Schmid M, Singh P, Tolosa E, Chaudhuri KR. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms — results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2015;22(10):1400-1407. https://doi.org/10.1111/ene.12757
99. Blundo C, Gerace C. Dopamine agonists can improve pure apathy associated with lesions of the prefrontal-basal ganglia functional system. *Neurol Sci.* 2015;36(7):1197-1201. https://doi.org/10.1007/s10072-014-2061-5
100. Van Reekum R, Bayley M, Garner S. amantadine for the amotivational syndrome in a patient with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Re-*

habilitation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 1995;10(6):90. https://doi.org/10.1097/00001199-199512000-00017

101. Thobois S, Lhommée E, Klinger H, Ardouin C, Schmitt E, Bichon A, Kistner A, Castrioto A, Xie J, Fraix V, Pelissier P, Chabardes S, Mertens P, Quesada JL, Bosson JL, Pollak P, Broussolle E, Krack P. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*. 2013;136(5):1568-1577. https://doi.org/10.1093/brain/awt067
102. Ban TA, Morey L, Aguglia E, Azzarelli O, Balsano F, Marigliano V, Caglieris N, Sterlicchio M, Capurso A, Tomasi NA, et al. Nimodipine in the treatment of old age dementias. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1990;14(4):525-551. PubMed PMID: 2236581.
103. Pantoni L, Carosi M, Amigoni S, Mascalchi M, Inzitari D. A Preliminary Open Trial with Nimodipine in Patients with Cognitive Impairment and Leukoaraiosis. Clinical *Neuropharmacology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 1996;19(6):497-506. https://doi.org/10.1097/00002826-199619060-00003
104. Starkstein SE, Brockman S, Hatch KK, Bruce DG, Almeida OP, Davis WA, Robinson RG. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Efficacy Study of Nefiracetam to Treat Poststroke Apathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1119-1127. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.032
105. European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol*. 1996;36(5):315-321. PubMed PMID: 8864715.
106. Sival RC, Judith Haffmans PM, Jansen PAF, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia?a randomized placebo controlled clinical trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. Wiley-Blackwell. 2002;17(6):579-585. https://doi.org/10.1002/gps.653
107. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Gabapentin for the Treatment of Behavioural Alterations in Dementia. *Drugs & Aging* [Internet]. *Springer Nature*. 2003;20(14):1035-1040. https://doi.org/10.2165/00002512-200320140-00003
108. Berman K, Brodaty H, Withall A, Seeher K. Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(2):104-122. https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31822001a6
109. Cummings JL. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology* [Internet]. Wiley-Blackwell. 2003;54(2):147-154. https://doi.org/10.1002/ana.10616
110. Overshott R, Byrne J, Burns A. Nonpharmacological and pharmacological interventions for symptoms in Alzheimer's disease. Expert Review of Neurotherapeutics [Internet]. *Informa Healthcare*. 2004;4(5):809-821. https://doi.org/10.1586/14737175.4.5.809