

Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Alzheimerio ligos ir kitų demencijų biologinio gydymo rekomendacijos

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis leidimu

Versta iš *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2011, 12, p. 2–32.

Ralf IHL¹, Lutz FRÖLICH², Bengt WINBLAD³, Lon SCHNEIDER⁴, Alistair BURNS⁵, Hans-Jurgen MÖLLER⁶
ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl. *WFSBP*) Alzheimerio ligos ir kitų demencijų
biologinio gydymo rekomendacijų darbo grupė*

¹Alexian Krefeld ligoninė ir Diuseldorfo universiteto Psichiatrijos departamentas, Vokietija

²Mannheimo universiteto Heidelberge Centrinio psichikos sveikatos instituto Geriatrinės psichiatrijos
sektorius, Mannheimas, Vokietija

³Karolinska institutas, Neurotec, Huddinge, Švedija

⁴Pietų Kalifornijos universiteto Keck medicinos mokykla, Los Andželas, Kalifornija, JAV

⁵Psichiatrijos tyrimų grupė, Mančesterio universitetas, Mančesteris, JK

⁶Miuncheno universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

Tikslai. Nustatyti praktines biologinio demencijų gydymo gaires ir pateikti aiškius nurodymus bei, remiantis naujausiais duomenimis, parengti rekomendacijas.

Metodai. Šios rekomendacijos apibendrina biologinio gydymo svarbą sergantiesiems Alzheimerio liga, kraujagysline demencija, Lewy kūnelių demencija (DLB) ir fronto-temporaline demencija. Buvo atrinktos studijos, kurios pristato dvigubai aklų, placebo kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų duomenis, mažiausiai 3 mėn. trukmės, pacientų, kuriems nustatyta demencijos diagnozė, pagrįsta tarptautiniais diagnostiniais kriterijais (pvz. NINCDS/ADRDA arba NINDS/AIREN kriterijais). Buvo ištrauktos tik tos studijos, kurios atitiko tam tikrus nustatytus metodologinius kriterijus. Originalios studijos bet ne metaanalizės nulėmė tinkamumo vertinimą ir rekomendacijų parengimą.

Rezultatai. Priešdemenciniai vaistai nei išgydo, nei sustabdo ligą. Lyginant su placebo būna vidutinis simptomų pagerėjimas. Priešdemencinių vaistų veiksmingumas ir nepageidaujami reiškiniai skiriasi. Kuris preparatas turėtų būti vartojamas, priklauso nuo demencijos tipo, daugybės individualių simptomų ir vaistų toleravimo.

Yra duomenų, kad vaistų, turinčių skirtingus veikimo mechanizmus, derinimas gali padidinti veiksmingumą. Gydant neuropsichiatrinis simptomus (NPS), psichosocialinės intervencijos turėtų būti kaip pirmojo pasirinkimo gydymo metodas. Farmakoterapija gali būti rekomenduojama tik tokiu atveju, kai

ABSTRACT

Objectives. To define a practice guideline for biological treatment of dementia and to make transparent the development of the guideline connecting the original data with the resulting recommendations. **Methods.** This guideline includes pharmacologic treatment considerations for patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, DLB, and fronto-temporal dementia. Studies were selected that represent double-blind placebo-controlled trials of at least 3 months duration in patients with a diagnosis of dementia according to accepted international diagnostic criteria (for example the NINCDS/ADRDA or NINDS/AIREN criteria). Moreover, to be included studies had to fulfil a restrictive set of methodological criteria. Original studies and not meta-analyses determined the evaluation and the development of recommendations.

Results. Antidementia pharmaceuticals neither cure nor arrest the disease. A modest effect of improvement of symptoms compared with placebo can be observed. Antidementia pharmaceuticals show different efficacy and side effect profiles. The type of dementia, the individual symptom constellation and the tolerability should determine what medication should be used. There are hints that combination therapy of drugs with different therapeutic mechanisms might improve the efficacy.

In treating neuropsychiatric symptoms (NPS), psychosocial intervention should be the treatment of first choice. Pharmaceuticals can only be recommended when psychosocial interventions is not

Adresas susirašinėti: Ralf Ihl, MD, Alexian ligoninės Geriatrinės psichiatrijos ir psichoterapijos klinikos vadovas, Oberdiessemer Str. 136, 47504 Krefeld, Vokietija. Tel.: 0049 21513 47904. Fax: 0049 21513 47901. E-mail: ralf.ihl@alexianer-krefeld.de

* Bengt Winblad (pirmininkas, Švedija), Lon Schneider (ko-pirmininkas, JAV), Alistair Burns (ko-pirmininkas, JK), Lutz Frölich (Sekretorius, Vokietija); Ralf Ihl (ko-sekretorius, Vokietija); Hans-Jürgen Möller (WFSBP Mokslo publikacijų komiteto pirmininkas, Vokietija); Rafael Blesa (Ispanija); Henry Brodaty (Australija); Jean-Francois Dartigues (Prancūzija); Istwan Degrell (Vengrija); Steve DeKosky (JAV); Hidetoshi Endo (Japonija); Timo Erkinjuntti (Suomija); Hans Förstl (Vokietija); Giovanni Frisoni (Italija); Serge Gauthier (Kanada); Ezio Giacobini (Šveicarija); Teresa Gomez-Isla (Ispanija); Carl-Gerhard Gottfries (Švedija); Michael Grundman (JAV); Changsu Han (Korėja); Christoph Hock (Šveicarija); Josef Marksteiner (Austrija); Colin Masters (Australija); Ian McKeith (JK); Maria Olofsdottir (Islandija); Jean-Marc Orgogozo (Prancūzija); Michael Rainer (Austrija); Barry Reisberg (JAV); Peter Riederer (Vokietija); Martin Rossor (JK); Bernd Saletu (Austrija); Eric Salmon (Belgija); Trey Sunderland (JAV); Masatoshi Takeda (Japonija); Bruno Vellas (Prancūzija); Frans Verhey (Olandija); Gunhild Waldemar (Danija); Peter Whitehouse (JAV).

psichosocialinės intervencijos nepakankamos. Netgi tokiu atveju medikamentų nepageidaujami reiškiniai riboja jų vartojimą.

Išvados. Priklausomai nuo diagnostinės kategorijos ir gydomos patologijos, gydymas skirtingais antidemenciniais preparatais gali būti rekomenduojamas, kad sumažinti ligos simptomus. Gydant NPS, vaistų sukelti nepageidaujami reiškiniai apriboja medikamentų vartojimą, net jei psichosocialinės intervencijos yra nesėkmingos. Taigi, yra neatidėliotinas poreikis kurti labiau veiksmingus medikamentus demencijų gydymui.

Raktažodžiai: demencija, gairės, Alzheimeris, kraujagyslinė demencija, Lewy kūnelių demencija, fronto-temporalinė demencija, priešdemenciniai medikamentai, neuropsichiatriniai simptomai (NPS), biologinis, gydymas.

adequate. However, even then the side effects of pharmaceuticals limit their use.

Conclusions. Depending on the diagnostic entity and the pathology treated different anti-dementia drugs can be recommended to improve symptoms. In the management of NPS, side effects limit the use of medications even when psychosocial interventions have failed. Thus, there is an urgent need to develop more efficacious medications for the treatment of dementia.

Key words: Dementia, guidelines, Alzheimer, vascular dementia, Lewy body disease, fronto-temporal dementia, anti-dementia pharmaceuticals, neuropsychiatric symptoms, NPS, biological, treatment

ĮŽANGA IR DĖSTYMAS

Kaip ir ankstesnės šios serijos gairės (Bauer ir kt., 2002; Bandelow ir kt., 2008b), praktinės Alzheimerio ligos (AL) ir kitų demencijų gydymo rekomendacijos buvo parengtos Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijos federacijos (angl. *WFSBP*) Tarptautinės darbo grupės. Jos tikslas – yra pateikti farmakologinio demencijų gydymo ekspertų rekomendacijas, kurios remiasi visų įmanomų mokslinių įrodymų sisteminė apžvalga, kiek ji apima AL ir kitų sutikimų, siejamų su demencijomis, gydymą. Šios rekomendacijos skirtos visiems specialistams, kurie susiduria su sergančiųjų demencija gydymu. Kai kurie preparatai, rekomenduojami šiose gairėse, tam tikrose šalyse gali būti neprieinami.

Rekomendacijų rengimas nebuvo finansuotas nė vienos komercinės organizacijos. Šios praktinės rekomendacijos pateikė gydytojai psichiatrai, aktyviai dirbantys klinikinį darbą. Be to, keletas autorių yra tiesiogiai įtraukti į mokslinę arba kitą akademinę veiklą. Įmanoma, kad kai kurie autoriai gavo pajamų, susijusių su medikamentais, aprašytais šiose gairėse (žr. Interesų deklaracija). Panaudota nemažai priemonių, siekiant sumažinti potencialų rekomendacijų tendencingumą, susijusį su interesų konfliktu.

1 lentelė. WFSBP įrodymų lygmuo

- | | |
|----|--|
| A | Visiški įrodymai iš kontroliuojamųjų tyrimų remiasi: dviejų ir daugiau dvigubai aklų, paralelinių grupių, atsitiktinės atrankos kontroliuojamųjų tyrimų (RCT) tiriamojo vaisto pranašumo prieš placebo įrodymais (psichoterapinių tyrimų atveju – pranašumo prieš „psichologinį placebo“ įrodymais akluose tyrimuose); ir vienu ar daugiau RTC įrodytu pranašumu arba veiksmingumo ekvivalentiškumu lyginant su pripažintu veiksmingu gydymu trijų šakų studijoje su placebo kontrole; arba kitu ne prastinės kokybės tyrimu (reikalaujamas tik tais atvejais, jei egzistuoja standartinis gydymas). Jei egzistuoja nepalankių rezultatų tyrimai (nerodantys pranašumo prieš placebo arba prastinės kokybės lyginamąjį gydymą), turi būti mažiausiai dviejų teigiamų rezultatų tyrimų persvara arba visų įmanomų tyrimų rodančių pranašumą prieš placebo, arba ne prastinės kokybės tyrimą lyginant su pripažintu lyginamuoju gydymu metaanalizė. Tyrimai turi atitikti pripažintus metodologinius standartus. Šis sprendimas remiasi pirminio veiksmingumo matavimu . |
| B | Riboti teigiami įrodymai iš kontroliuojamųjų tyrimų remiasi: vienu arba daugiau RCT, rodančių pranašumą prieš placebo (psichoterapinių tyrimų atveju – pranašumą prieš „psichologinį placebo“); arba atsitiktinės atrankos kontroliuojamasis palyginimas su standartiniu gydymu be placebo kontrolės, kai imties dydis pakankamas neinferioriniam tyrimui ir nėra neigiamų rezultatų tyrimų. |
| C | Įrodymai iš nekontroliuojamųjų tyrimų ar atvejų aprašymų/expertų nuomonė. |
| C | Nekontroliuojamosios studijos remiasi: vienos ar daugiau teigiamų natūralistinių atvirųjų tyrimų rezultatais (mažiausiai penkiais vertintais pacientais); arba palyginimas su nurodytais preparatais, kai imties dydis pakankamas neinferioriniam tyrimui ir nėra negatyvių tyrimų rezultatų. |
| C2 | Atvejų aprašymai remiasi: vienu ar daugiau teigiamų atvejų aprašymu, kai nėra neigiamų rezultatų kontroliuojamųjų studijų. |
| C3 | Remiasi ekspertų nuomone užsakomųjų klinikinių tyrimų srityje. |
| D | Prieštaringi rezultatai. Teigiamų rezultatų RCT apytiksliai atitinka vienodą skaičių neigiamų rezultatų tyrimų. |
| E | Neigiami įrodymai. Dauguma RCT nerodo pranašumo prieš placebo (psichoterapinių tyrimų metu pranašumo prieš „psichologinį placebo“) arba prastę veiksmingumą nei lyginamasis gydymas. |
| F | Įrodymų trūkumas. Nėra adekvačių tyrimų, įrodančių veiksmingumą arba neveiksmingumą. |

2 lentelė. Įrodymų lygmuo sąlygoja rekomendacijų laipsnį. Priklausomai nuo nepageidaujamų reiškinių dažnio ir sunkumo, tai gali būti padidinta vienu laipteliu A lygmenyje. Išankstinė sąlyga – pripažinti, kad geriausio įmanomo čia minimo gydymo baigtis bus vidutiniškai sumažėję ligos simptomai per tam tikrą ligos laikotarpį

Rekomendacijų laipsnis	Kuo remiamasi
1	A lygmens įrodymai bei geras rizikos ir naudingumo santykis
2	A lygmens įrodymai bei vidutinis rizikos ir naudingumo santykis
3	B lygmens įrodymai
4	C lygmens įrodymai
5	D lygmens įrodymai

IVADAS

Demencija – tai įgyto kognityvinio deficito sindromas, trikdantis socialinį ir profesinį funkcionavimą, atsirandantis dėl įvairių didžiųjų smegenų pataloginių procesų. Ji apibūdinama atsirandančiais sutrikimais epizodinėje atmintyje ir kitose pažinimo funkcijose. Šis sindromas diagnozuojamas sujungiant elgesio vertinimą, neurovizualinių ir laboratorinių tyrimų duomenis. Pažinimo funkcijų deficitas apima bendrąsias pažinimo funkcijas, orientaciją, atminties sutrikimus (pvz., epizodinės atminties), kalbos, vaizdinio suvokimo įgūdžius ir vykdomąsias funkcijas. Demencija gali būti diagnozuojama remiantis 10 Tarptautinės ligų klasifikacijos (ICD-10) kriterijais (Pasaulio sveikatos organizacija, 1992) arba Diagnostinės-statistinės klasifikacijos 3-osios peržiūros (DSM-III) arba 4-osios peržiūros (DSM-IV) diagnostikos kriterijais (Amerikos Psichiatrų asociacija, 1994). Demencijos paplitimas gali kisti vertinant skirtingais diagnostiniais kriterijais. Erkinjuntti ir kt. (1997) palygino šešias dažniausiai naudojamas klasifikacines schemas (DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, ICD-9, ICD-10 ir Kembridžo psichikos sutrikimų tyrimą pagyvenusiems žmonėms (CAMDEX)). Autoriai mano, kad demencijos paplitimas gali skirtis netgi dešimtadaliu, priklausomai nuo to, kokia diagnostinė kategorija buvo taikyta. Be to, nėra duomenų apie tyrėjų vertinimo patikimumą. Kitų dviejų studijų duomenimis, kraujagyslinės demencijos (VD) paplitimas varijuoja priklausimai nuo klasifikacinės sistemos ir diagnostikos kriterijų neatitikimo. 3 lentelėje pateikiama skirtingų tipų demencijų apžvalga.

Tarptautiniai konsensuso kriterijai buvo sukurti atskiroms demencijoms. Alzheimerio liga (AL), kuri yra dažniausia demencijos priežastis, diagnozuojama pagal NINCDA/ADRDA (angl. *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) kriterijus (McKhann ir kt., 1984). Lewy kūnelių demencija, kuri buvo atrasta prieš dešimtmetį ir galimai yra antroji dažniausia neurodegeneracinės demencijos priežastis vyresnio amžiaus žmonėms, dažniausiai diagnozuojama remiantis 3-osios peržiūros McKeith kriterijais (McKeith ir kt., 2005).

Anksčiau vadinama Pick'o liga, frontalinės skilties demencija, semantinė demencija ir panašiai sujungta su fronto-temporalinių degeneracinių ligų grupe (FD). Konsensuso kriterijus pirmiausia apibrėžė Neary ir kt., 1998.

Kraujagyslinės demencijos (VD) kriterijai buvo sukurti Nacionalinio neurologinių sutrikimų ir insulto instituto (NINDS) bei Tarptautinės neuromokslų asociacijos (AIREN) seminare (Roman ir kt., 1993). Šie kriterijai apėmė tris cerebravaskulinių ligų rūšis: smulkiųjų kraujagyslių ligą su ryškia leukoencefalopatija (Binswanger ligą): smulkiųjų kraujagyslių ligą su dauginėmis lakūnomis (labiausiai veikiančias bazalinius ganglijus ir frontalinę baltąją medžiagą), arba plačius infarktus didžiųjų kraujagyslių baseinų strateginėse srityse.

Šie subtipai gali būti atskirti naudojant struktūrinius neurovizualinius tyrimus, bet jie beveik niekada neegzistuoja grynuoju pavidalu (Guerhazi ir kt., 2007). Taigi, nestebina, kad NINDS-AIREN kriterijų jautrumas pagal autopsijų duomenis yra žemas (apie 40 proc. esant 95 proc. specifiškumui). Daugiau kaip trečdaliui pacientų, kuriems nustatyta demencijos klinikinė diagnozė, autopsijos metu nustatoma mišrios demencijos diagnozė (AL plus cerebravaskulinė demencija) (Holmes ir kt., 1999; Galasko ir kt., 1994). Ir atvirkščiai – cerebravaskulinė disfunkcija gali imituoti AL simptomus (Ladecola, 2010). Tik remiantis šiais pastebėjimais, galima paaiškinti kraujagyslinės demencijos klinikinių studijų duomenis, kai vartojami medikamentai AL gydyti. (Morris ir kt., 1988; Tierney ir kt., 1988; McKhann ir kt., 1984; Galasko ir kt., 1994; Nolan ir kt., 1998; Lim ir kt., 1999; Roman ir kt., 2010).

Ilgo ikiklinikinio laikotarpio prieš AL tyrimai gali padėti nustatyti ankstyvosios demencijos požymius. Ši riba tarp normalios būklės ir demencijos vadinama įvairiais pavadinimais ir apibrėžimais, tokiais kaip, gerybinis senatvinis užmaršumas (BSF), su amžiumi susijęs atminties blogėjimas (AAMI), amžių atitinkantis pažinimo funkcijų silpnėjimas (AACD), lengvas pažinimo funkcijų sutrikimas (MCI), pažinimo funkcijų silpnėjimas be demencijos (CLOND), pažinimo funkcijų pažeidimas, bet ne demencija (CIND). Šios ikiklinikinės būklės arba lengvo laipsnio pažinimo funkcijų pablogėjimo paplitimas skiriasi pagal naudojamas klasifikacines sistemas (Schroder ir kt., 1998). Pradžioje ji buvo aprašyta Raisberg kaip ligos stadija Bendrojoje Blogėjimo skalėje (*Global Deterioration scale*) (GDS Stadija 3, Raisberg ir kt., 1987) ir įrodyta Flicker ir kt. tyrimais (1991). MCI pateikiamas kaip tiksliausias terminas šiai būklei apibūdinti. Publikuoti Peterson ir kt. kriterijai (1997) bei konsensuso kriterijai (Wimblad ir kt., 2004; Ritchie ir kt., 2001) pateikia, kad MCI paplitimas bendrojoje populiacijoje apytiksliai yra 3,2 proc., o 11,1 proc. šių būklių perėjo į demenciją per kitų trejų metų laikotarpį. Kitos studijos pateikia didesnę perėjimo į demenciją dažnį (Geslani ir kt., 2005; Amieva ir kt., 2004), kuris galimai susijęs su tikslesniu MCI apibrėžimu ir populiacijos atranka. MCI kriterijai buvo išskirti į vienos srities ir dauginės srities MCI (viena arba kelios pažinimo funkcijų sritys pažeistos) ir išskirtas amnestinis ir neamnestinis MCI (pirminis atminties ir ne atminties funkcijų pažeidimas) (Petersen ir kt., 2001; Petersen, 2004). Išskyrus dauginių sričių neamnestinį MCI, visi kiti MCI subtipai, atliekant populiacijų tyrimus, rodo ryškias sąsajas su AL (Busse ir kt., 2006). Klinikinis MCI vientisumas iki šiol nepakankamai apibrėžtas. Šis vientisumas turi didžiausią reikšmę, kuriant antrinį profilaktinį gydymą, kuris turėtų sumažinti arba sustabdyti virsmą nuo MCI iki demencijos.

Tai gali būti privalu įtraukiant neurovizualinius tyrimus ir likvoro/kraujo biožymenų tyrimus, siekiant atrinkti pacientus su MCI, kuriems yra demencijos rizika, ypač sergantiesiems AL. Vis dėlto klinikinėse studijose šios sąvokos apibrėžimas dažnai nepakankamai tiksliai vartojamas atskiriant šias grupes. Į tai turi būti atsižvelgiama stebint kintamumą tarp įvairių pacientų, turinčių MCI (Arnaiz ir kt., 2004).

Dėl didėjančio paplitimo demencija tampa labai svarbia visuomenės sveikatos problema. Tai susiję su populiacijos senėjimu, ilga ligos trukme, slaugymo našta ir didele finansine šios slaugos kaina. Europoje demencijos paplitimas didėja pastoviai siejant su amžiumi ir jau pasiekė apytikriai 1 proc. 65–69 metų grupėje, 29 proc. – 90 metų ir vyresnių grupėje (Lobo ir kt., 2000). Dažniausia pagrindinė neurobiologinė demencijos priežastis yra Alzheimerio liga (AL), kurios priskaičiuojama net 60 proc. tarp demencija sergančių pacientų vyresnių nei 65 metų. Dabar skaičiuojama, kad 7,21 milijono pacientų Europoje ir 3,1 milijono Šiaurės Amerikoje serga nuo lengvo iki sunkaus laipsnio AL. Numatomas šio skaičius augimas iki 16,51 milijono Europoje iki 8,85 milijono Šiaurės Amerikoje iki 2050 m. (Brookmeyer, 2007). Nors Azijoje, Pietų Amerikoje ir Afrikoje šie skaičiai kol kas yra žemesni nei Europoje ir Šiaurės Amerikoje, bet numatomas didėjimas penkis kartus iki 2050 m.

Iš klinikinės perspektyvos demencija daugiausia pažeidžia pažinimo funkcijas, elgesį/nuotaiką, fizines funkcijas, kasdienio gyvenimo veiklą, sunkina slaugymą. Dauguma intervencijų, gydant demenciją, siekiama paveikti šias sritis. Iš farmakologinių perspektyvų visos intervencijos, gydant demencijas, nukreipiamos mažiausiai bent į vieną iš šių plačių gydymo tikslų.

Demencijos prevencija

Pagal šią apžvalgą demencijos prevencija gali būti taikoma tiems, kuriems yra didžiausia demencinio sindromo progresavimo rizika (pacientams, kuriems nustatyta klinikinė MCI diagnozė).

Simptominis demencijos gydymas

Simptominė nauda gali būti apibūdinama kaip išlaikymas (arba stabilizacija) arba pagerėjimas dabartinių pažinimo funkcijų, elgesio funkcijų, bendrojo funkcionavimo arba slaugos naštos palengvinimas tuo laikotarpiu, kai taikomos aktyvios farmakologinės gydamosios intervencijos. O farmakologijos gydymo nutraukimas gali sukelti grįžimą prie pradinio bazinio sutrikimo lygmens arba būklės, kuri pasiekta vartojusiųjų placebą.

Demencijos progresavimo sustabdymas

Gydomoji intervencija, kuri sulaiko demencijos progresavimą, gali būti vertinama kaip ta (1), kuri išlaiko (stabilizuoja) arba pagerina dabartinę pažinimo funkcijų, elgesio, funkcionavimo būseną arba palengvina slaugymą ir išlieka net tada, kai vaistai yra nutraukiami, ar ta (2), kuri gali sukelti pokyčius stabdant ligos progresavimo greitį, net tais atvejais, kai vaistai yra nutraukiami. Vis dėlto pakanka duomenų tik simptominiam demencijos gydymui įvertinti. Pirmoje šių rekomendacijų dalyje aprašyti atliktų klinikinių studijų vertinimo kriterijai. Antroje dalyje peržiūrėti aprašyto farmakologinio gydymo įrodymai ir įvertintos viso dabar įmanomo gydymo įrodymų kategorijos. Pagal šias įrodymų

kategorijas buvo parengtos gydymo rekomendacijos.

METODAI

Šioms rekomendacijoms naudoti duomenys buvo surinkti iš „Medline“ ir „Embase“ paieškos sistemų, iš naujausių darbų, pateiktų svarbiausiose konferencijose, iš metaanalizės ir apžvalgų apie priešdemencinių medikamentų veiksmingumą, įskaitant ir Cochrane apžvalgą, taip pat pagal nacionalinių autoritetinių organizacijų, tokių kaip, Nacional Institute for Clinical Excellence (NICE, Didžioji Britanija), Institute of Quality and Economics in Public Health (IQWiG) (Vokietijoje), išvadas, bei iš įvairių nacionalinių ir tarptautinių gydymo rekomendacijų (paskutinė įtraukta rekomendacija buvo Vokietijoje vadinama S3-Rekomendacija „Demencija“, parengta 2009 m. lapkričio mėn. Vokietijos mokslinių medicinos draugijų asociacijos (angl. *Association of Scientific Medical Societies*). Vartoti raktažodžiai: demencija arba Alzheimerio arba Fronto-temporalinė demencija FTA, Piko liga, frontalinės skilties demencija, semantinė demencija arba kraujagyslinė, arba Lewy kūnelių demencija LBD, arba terapija ir (arba) rekomendacijos.

Ši apžvalga apima skirtingas demencija sergančiųjų populiacijas ir asmenis iš bendruomenės ir iš institucijų. Į tyrimus įtraukti turi būti vyresni nei 18 metų. Šios rekomendacijos apima farmakologinio gydymo, taikomo sergantiesiems Alzheimerio liga, kraujagysline demencija, Lewy kūnelių demencija ir fronto-temporaline demencija, aptarimą. Daugeliu atveju, kai kalbama apie Alzheimerio ligą ne gydymo kontekste, mes kalbame apie tikėtiną arba galimą Alzheimerio ligą arba Alzheimerio ligos tipo demenciją, diagnozuojamą pagal NINCDS-ADRDA kriterijus (McKhann ir kt., 1984) arba remiantis DSM-III-R arba DSM-IV diagnostikos kriterijais (Amerikos psichiatrų asociacija (APA), 1994). Kraujagyslinė demencija remiasi NINCDS-AIREN kriterijais (Roman ir kt., 1993), įskaitant demenciją, išryškėjusią greitai po insulto, multiinfarktine demencija, kaip aprašyta DSM-III-R ir DSM-IV (APA, 1994), ir lėtinę leukencefalopatiją. Lewy kūnelių demencijos diagnozė remiasi Newkastlo kriterijais, McKeith kriterijais (McKeith ir kt., 2005), fronto-temporalinė degeneracija – LundManchester kriterijais (Neary ir kt., 1998). Lengvo pažinimo funkcijų sutrikimo diagnozei (MCI) nustatyti kiekviena studija turėjo tendenciją sudaryti savo individualių kriterijų rinkinį, bet dažniausiai jie rėmėsi Mayo kriterijais (Petersen, 2004), su didesnėmis arba mažesnėmis variacijomis (Anonimas, 1989; Pasaulinė sveikatos organizacija, 1992; Amerikos psichiatrų asociacija 1980, 1987, 1994; McKhann ir kt., 1984; Roman ir kt., 1993; Petersen 2001; Graham ir kt., 1997; Graham ir kt., 1996; Folstein ir kt., 1975; Hachinski ir kt., 1975). Studijos buvo atrinktos tik dvigubai aklos, placebo kontroliuojamosios, mažiausiai 3 mėn. trukmės, pacientams, kuriems nustatyta demencija pagal diagnostikos kriterijus, aprašytus 3 lentelėje.

Rizikos galimybė arba nepageidaujami reiškiniai buvo laikomi svarbiu veiksniumi vertinant vaistų veiksmingumą. Buvo teigiama (Ioannidis ir Lau, 2002), kad Jadad kokybės skalė (Oremus ir kt., 2001) neapima veiksnių, siejamų su pakankamu nepageidaujamų reiškinų išaiškinimu ir pateikimu. Dėl to buvo naudotas apibendrinimų katalogas, siekiant nustatyti išaiškintų ir aprašytų nepageidaujamų reiškinų pateikimo kokybę.

Gydymo rekomendacijos

3 lentelė. Diagnostinių kriterijų palyginimas (biožymenims žr. Wiltfang ir kt., 2005; dėl KT/MR žr. Frisoni ir kt., 2010; dėl PET žr. Nordberg ir kt., 2010; dėl EEG žr. Rossini ir kt., 2007)

	Alzheimerio liga (AL)	Kraujagyslinė demencija (VD)	Lewy kūnelių demencija (LBD)	Frontotemporalinė degeneracija (FD)	Creutzfeldt-Jakob liga (CJL)
Individualios simptomatikos išraiškos greta demencijos sindromo	Tik 50 proc. atvejų būna atminties sutrikimų ankstyvosiose ligos stadijose	Ankstyvieji eisenos sutrikimai, šlapimo pūslės disfunkcijos be urologinių priežasčių, židininiai neurologiniai simptomai	Miego-būdravimo kaita, paranoidiniai-haliucinaciniai simptomai, Parkinsoninis rigidiškumas, neuroleptikų netoleravimas, REM miego fazės sutrikimai	Euforija, lėkštos emocijos, nesivaldymas, socialinio elgesio grubumas; regos-erdvinio suvokimo funkcijos ligos pradžioje išlikimas	Regos ir smegenelių funkcijų sutrikimai, piramidiniai ir ekstrapiramidiniai simptomai, mioklonija, akinetinis mutizmas
Ligos eiga	Lėtas progresavimas	Laipsniškas progresavimas su galima daline kompensacija po kiekvieno žingsnio	Kaip ir AL	Kaip AL, bet greitesnis	Greitas progresavimas, dažniausiai – trukmė mažiau nei 1 metai
EEG	Bangų aktyvumo sulėtėjimas susijęs su ligos sunkumu; sumažėjęs alfa aktyvumas susijęs su greitesniu progresavimu; be deformacijų	Dažnos lokalijs deformacijos	Sulėtėjimas siejamas su ligos sunkumu (kaip ir AL)	Nėra būdingų deformacijų	Epizodinės aštrios bangos (dažnai trifazės bangos)
Biožymenys	Padidėjęs tau ir fosfotau ir sumažėjęs Aβ smegenų skystyje	Nenustatyta	Nenustatyta	Nenustatyta	Padidėjęs 14-3-3 baltymas smegenų skystyje
Struktūriniai vizualiniai tyrimai KT/BMR	Atrofija (pradžioje vidurinė smilkininė, vėliau – smilkininė-parietalinė, kaktinė, pabaigoje generalizuota; hipokampo atrofija susijusi su ligos sunkumu)	Dauginiai infarktai, pavieniai ženklūs infarktai, platūs smegenų baltosios medžiagos pažeidimai	Santykinai mažesnė vidurinė temporalinė atrofija lyginant su AL	Skiltinė kaktinė ir/ arba temporalinė atrofija, dažnai asimetriška	Nespecifinė
Funkciniai vizualiniai tyrimai. Gliukozės hipometabolizmas nustatomas PET	Pradžioje temporo-parietalinė ir užpakalinio vingio (<i>cingulate</i>), vėliau kaktinė, galiausiai – generalizuota	Išemijos srityse	Vyrauja su regos funkcija susijusiose žievės srityse	Kaktinės ir temporalinės žievės, dažnai asimetriška	Įvairūs
Neuropatologija	Plokštelės, fibriliniai raizginiai, kongofilinė angiopatija	Išeminiai pažeidimai	Lewy kūneliai	Astrocitozė, I-III lamina atrofija frontalinėje žievėje, mikrovaskulizacija, padidėjimas tau ir TDP43	Spongiforminė encefalopatija (amiloido ir mikropūslelių padidėjimas)

Metaanalizė ir rekomendacijos

Moksliniuose straipsniuose išlieka didelė metodologinių spąstų tikimybė. Recenzuojamųjų straipsnių vertinimo sistema nustato tik nedaugelį trūkumų publikacijose.

Netgi esant griežtam recenzavimui, daugelis studijose pateiktų išvadų išlieka ginčytinos (žr. Ištrauką). Taigi, svarbu sudaryti sąlygas išvadų skaidrumui. Atliekant metaanalizę, šios problemos tampa netgi didesnės. Roenthal ir di Matteo (2010) ir Moller ir Maier (2007) aprašė metaanalizių privalumus ir trūkumus. Daugumoje metaanalizių apžvalgininkas arba skaitytojas privalo tikėti turinio tikrumu. Taigi, metaanalizės nėra aiškios, jos gali būti tikslios arba netikslios. Dauguma rekomendacijų įtraukia ir straipsnius, ir metaanalizes, todėl

dar sudėtingiau nustatyti duomenų bazės kokybę. Dabartinių WFSBP rekomendacijų tikslas – įveikti šį metodologinį trūkumą remiantis prioritetine duomenų baze. Priešdemencinių medikamentų duomenų bazė yra pridėjama, NPS gydymui esminė duomenų bazė aprašyta Gauthier ir kt. (2010).

Dviguba trūkumų ir studijų nusižengimų peržiūra, metaanalizės, Kochrano apžvalgos, rekomendacijos ir nepriklausomi pranešimai yra naudingi ir buvo naudojami sudarant rekomendacijas. Taigi, nustatyti trūkumai ir nusižengimai tyrimuose padėjo tinkamai atrinkti studijas. Atrinktų studijų kiekvienos atliktos intervencijos lentelėse pateikiami duomenys buvo apibendrinti svarbiausiuose duomenyse (žr. internete 1–10 lenteles ir rezultatų apžvalgą

7 lentelėje). Tyrimai, kurie buvo atvesti dėl įvairių metodologinių trūkumų arba studijos nesėkmių, čia nepateikti, bet šią informaciją galima rasti Cochrano apžvalgoje, rekomendacijose ir nepriklausomuose pranešimuose.

Demencijos sritis medicinoje yra tyrimų sfera, kur vadovaujama didelio sudėtingumo metodologija. Šis išskirtinis išsamus klausimo nagrinėjimo pavyzdys apibūdina bendrą požiūrį vertinant tyrimų duomenis ir ne tik demencijos srityje.

IŠSAMUS KLAUSIMO NAGRINĖJIMAS (EKSKURSAS). DEMENCIJOS KLINIKINIŲ TYRIMŲ METODOLOGINIAI ASPEKTAI

Tyrimų tipas

Klinikiniuose demencijos tyrimuose nebuvo nei vieningai pripažintų ligos progresavimo kriterijų, nei priimto susitarimo dėl kliniškai reikšmingų pokyčių svarbos (Whitehouse ir kt., 1998; Rockwood ir McKnight, 2001). Kalbant apie aptartus gydymo tikslus, dėl šių neišspręstų klausimų, tie patys veiksmingumo dydžiai buvo taikomi abiem atvejais – ir pateikiant įrodymus apie simptominę naudą, ir įrodant poveikį ligos progresavimui. Taigi, tyrimų tipas (labiau nei rezultatai) yra lemiamas veiksnys siekiant įrodyti, kuris iš šių dviejų gydymo rezultatų (simptominė nauda ar ligos progresavimo sustabdymas) yra pasiektas vartojant farmakologinį preparatą (Leber, 1997). Nepriklausomai nuo to, kuris gydymo tikslas yra farmakologinio preparato taikymas, trūksta susitarimo, kuri iš šių dviejų problemų turi didesnę reikšmę, vertinant veiksmingumo apibrėžimą. Veiksmingumas, išimtinai pagrįstas tik statistiniu reikšmingumu, ilgą laiką buvo laikomas abejotinu. Farmakologinis gydymas vertinamas kliniškai reikšmingu, kai sukelia „tikrus skirtumus“, kur pokytis yra ir tiesiogiai susijęs su gydymu, ir svarbus pacientui arba jo šeimai. Tai rodo skirtumus tarp kliniškai reikšmingo (susijusio su vaistu ir svarbaus), palyginus su statistiškai reikšmingu (susijusiu su tikimybėmis), kur pastarasis nusprendžia, kad rezultatas pasiektas neatsitiktinai ir nėra netikėtas. Be to, kliniškai svarbus pokytis labai priklauso nuo to, kaip pateikta iš paciento, šeimos slaugytojo arba gydytojo perspektyvos. Kliniškai reikšmingi pokyčiai rodo skirtingą reikšmingumą, dėl kurio gali prireikti ekspertų sutarimo šioje srityje nustatant, kokie pokyčiai yra laikomi svarbiais (Rockwood ir McKnight, 2001).

SIGN50 grupės kriterijų pripažinimas (Wells ir kt., 2008) reikalauja, kad tarp grupių būtų leidžiamas tik vienintelis skirtumas, lemiantis pagrindinį rezultatą – pagal tyrimų protokolą skiriamas gydymas. Skirtingų klinikinių tyrimų palyginimas reikalauja taikyti tuos pačius apribojimus. Tačiau atsitiktinės atrankos klinikiniai tyrimai, atitinkantys įtraukimo į tyrimą kriterijus, skiriasi daugeliu aspektų (pvz., amžiaus, ligos sunkumo, įtrauktų ligų, pacientų atrankos, simptomais). Kiekvieną šių aspektų būtų galima suskirstyti į keletą subkategorijų. Skirstymas į subkategorijas nesilaiko įprastų taisyklių (pvz., taikyti tą patį kategorinį matavimą vertinant ligos sunkumo laipsnį). Skirstant tyrimus pagal naujas kategorijas, situacija tampa vis sudėtingesnė, kai veiksniais tampa klinikiniame tyrime vartojamų medikamentų dozės. Gauti rezultatai gali būti apibūdinami kaip daugiamatis vaizdas su bent trimis kryptimis: diagnostikos grupės, ligos sunkumas ir ligonių amžiaus. Tyrimai apima tik nedidelę

dalį galimų studijų kategorijų. Daugelyje kategorijų neatlikta jokios studijos arba šiuo metu prieinamas tik vienas tyrimas. Taigi, patikrinti pirminių rezultatų dažnai neįmanoma. Šie rezultatų apibendrinimo galimybių apribojimai apima daugiau nei vieną sritį. Kiekvienoje tyrimo srityje daugiamatis vaizdas turi būti atkartojamas. Nors kai kurios studijos apima keletą kategorinių kriterijų, jų skaičius dažnai skiriasi. Tai sąlygoja nevaldomą skaičių galimų vertinti studijų (pvz., pažinimo funkcijų matavimo studijos, elgesio, kasdienės veiklos, klinikinių išpuolių ir kt.). Atliekant vertinimą, matmenų kategorijų tradicinės pasirinkimo strategijos turėtų riboti įmanomus vertinimus iki labai siauros medicininio gydymo dalies. Siekiant pateikti tikslų vertinimą, reikalingi kiekvienos kategorijos tyrimai. Dėl ekonominių ir mokslinių išteklių ribotumo neįmanoma atlikti daug studijų. Taigi, turi būti parengtos strategijos, kaip padaryti išvadas srityse, kurios nepakankamai ištirtos. Vienas iš sprendimų galėtų būti tai, kad pagal atliktus tyrimus leisti daryti išvadas remiantis amžiaus grupėmis, kurios buvo atitinkamai nutolusios nuo amžiaus vidurkio ir taip būtų tiriama mažesnė pacientų imtis („ekstrapoliacijos“, Oksfordo įrodymais pagrįstos medicinos centras, 2009).

Antrasis studijų skirtingumo šaltinis kyla iš naudojamų testų įvairovės. Pažinimo funkcijų tyrimo srityje nėra standartizuotos procedūros arba testo, o naudojamų testų įteisinimas dar yra raidos stadijos (pvz., ADAS-cog naudojama versija skiriasi kiekvienoje studijoje pagal jos naudojimo metodiką, netgi naudojamą ašių skaičių). Apmokant testų vertintojus, nėra bendrųjų taisyklių. Tai reiškia, kad netgi tais atvejais, kai tyrimai yra panašūs pagal įtraukimo į tyrimus kategorijas ir daugiau nei vienas testas yra įteisintas, šioje kategorijoje gali būti lyginami nesuderinamų testų rezultatai arba palyginimas visiškai neįmanomas.

Ištirtas ir trečiasis svarbus šaltinis, kai gaunami skirtingi rezultatai pagal skirtingas pacientų ligos kategorijas. Tai rodo testo rezultatų pagerėjimas placebo gydytų pacientų grupėje, kuri galėjo dramatiškai blogėti, bet priešingai – pagerėjo po 6 mėn. tyrimo, pavyzdžiui, Kanowski ir kt. (1996) lyginant su Corey-Bloom ir kt. (1998). Progresavimo greitis taip pat galėjo turėti įtakos tyrimo duomenims, tai paaiškina šiuos prieštarą radinius.

Tiesioginis veiksmingumas

Jungtinių Valstijų Maisto ir vaistų administracija (FDA) nustatė antidemencinių preparatų gydymo veiksmingumo kriterijus (konkrečiai – Alzheimerio ligai AL) (Leber, 1990), kurie reikalauja: 1) dvigubai aukštesnę placebo kontroliuojamųjų tyrimų; 2) atrinktus tiriamuosius, kurie atitinka nustatytus AL kriterijus; 3), pakankamos trukmės stebėsenos siekiant įvertinti vaistų poveikį pažinimo funkcijoms; 4) pakankamo reikšmingumo klinikinių pokyčių, kuriuos įvertina gydytojas. Nustatant šiuos kriterijus, manyta, kad pažinimo funkcijų pagerėjimas, kaip gydymo rezultatas, yra pirminis susidomėjimą keliantis pokytis, kad bendras klinikinis įvertinimas turi atspindėti pokyčius nuo pirminės būsenos. (Rockwood ir Joffres, 2002). 1997 m. Europos vaistų vertinimo agentūra (EMEA) parengė naujas gaires, kad įtraukti dvi naujas AL gydymo koncepcijas (Europos vaistų Vertinimo agentūra (EMEA) 1997). Pirma, EMEA siūlė matuoti papildomai funkcinis gebėjimus šalia bendrojo matavimo

ir pabrėžė, kad elgesio gydymo rezultatai buvo svarbūs kliniškai. Antra, apibrėžimas „duodantis atsaką“ turėtų būti įtrauktas į visus klinikinius tyrimus tam kad pažinimo funkcijų pagerėjimo (ar stabilizavimo) laipsnis būtų tiksliai numatytas iš anksto. Nepaisant to, požiūriai „iki trijų kriterijų“ neatspindi demencijos simptomų spektro ir neapima kitų veiksmų, kurie taip pat galėtų turėti reikšmės vertinant medikamentų veiksmingumą (t.y. gyvenimo kokybės, hospitalizacijos, mirtingumo, slaugymo laiko ir kt.).

Be to, pokyčių svarba, rodanti kliniškai reikšmingą pagerėjimą, nebuvo specifikai nurodyta nė vienoje iš šių rekomendacijų (4 lentelė). Pakankama pokyčių svarba rodo kliniškai reikšmingus skirtumus, o tai gali varijuoti pagal pasirinktą rezultato tipą. Keli autoriai bandė apibūdinti kliniškai svarbų pokytį. Gutzmann ir kt. (2002) sukurtas Efektyvumo indekso rodiklis (EIS), kuris yra katalogas, jungiantis ir atkryčius, ir svarbius pagerėjimus individualiai visuose trijų lygių vertinimuose (pažinimo funkcijos, kasdienės veiklos ir bendro funkcionavimo). Nors šis rodiklis nepatvirtintas, lyginant jį su kitais tradiciniais rodikliais, jis gali būti taikomas antidemencinių vaistų veiksmingumui nustatyti. Mayeux ir Sano (1999) medikamentų demencijai gydyti efektyvumą vertino kaip procentinį pokytį vaistais gydytų pacientų grupėje lyginant su pradiniu lygmeniu ir lyginant tai su procentiniu dydžiu tiriamųjų, išbrauktų iš studijų dėl nepageidaujamų reiškinių. Ligos progresavimas buvo vertintas atsižvelgiant į rezultatus: 1) laiką iki mirties; 2) guldymą į slaugos namus; 3) negebėjimą atlikti kasdienės veiklos (ADL); (4) sunkaus laipsnio demenciją. Visų klinikinių tyrimų, kuriais buvo siekiama nustatyti farmakologinių intervencijų veiksmingumą, įvertinti vėlyvuosius rezultatus gali būti sudėtinga. Dėl kliniškai svarbių pokyčių Burns ir kt. (2008) pateikė nutraukimo kriterijus. Nė vienas šių metodų neapima viso demencijos spektro. Metodai naudojami nustatyti ir apriboti galimybes rezultatams interpretuoti. Tačiau tai, kad pacientas serga liga, kuri palaiapsniui blogėja, kiek bebūtų įrodinėjama priešingai, kiekvienas funkcijos pagerėjimas turėtų būti aiškiai apibrėžtas, ar jis yra susijęs su gydymu (dėl etinių problemų žr. Katona ir kt., 2009).

Veiksmingumo vertinimas pagal skales

EMEA gairėse pripažįstama, kad nė viena vertinimo skalė neapima visų su AL susijusių ligos simptomų; nepateikta patikimų įrodymų, kad egzistuoja ideali (arba rekomenduojama)

instrumentuotė, galinti vertinti pažinimo funkcijų, elgesio, funkcinę būklę arba slaugos poreikį (Europos vaistų vertinimo agentūra (EMEA) 1997). Atsižvelgiant į dabartinę mokslinių tyrimų, vertinančių demencijos gydymo rezultatus pagal jo veiksmingumą, situaciją, kyla ateities dilema. Idealiu atveju visos skalės, kurios naudojamos vertinti veiksmingumą, turėtų atitikti žinomus psichometrinius rodiklius, tokius kaip, patikimumas, galia (konstrukcinis) ir jautrumas. Vertinant demencijos klinikinių tyrimų duomenis nustatyta, kad dauguma instrumentuotųjų turi savo trūkumų ir reikia bent daugiau duomenų, norint pateikti testų tinkamumo kriterijus. Kadangi nė viena iš šiuo metu vertinimo skalių neatitinka standarto, geriausio gydymo rezultatų vertinimas yra sutartinis. Be to, numatant priežastį studijoms atmesti, kurios remiasi specifiniu atsako vertinimu, šis sprendimas taip pat būtų priimtinas. Norint sumažinti matavimo nesėkmes, turi būti vertinamas skalės patvirtinimo laipsnis (t.y. objektyvumas, testo-retesto patikimumas, patikimumas tarp vertintojų, konstrukcinė galia, konvergencinė galia, pritaikomumo apimtis, pvz., ligos sunkumo stadija, normalūs rodikliai pagal interesų grupes, nustatytas jautrumas pokyčiams atpažinti).

Vertintojo mokymas. Atliekant vertinimą pagal skalę, reikalingi kvalifikuoti vertintojai. Deja, nėra standartizuotų vertintojų mokymo metodikų. Jei iš viso paminima, tai tik paprastai pažymima, kad studijoje buvo atliktas vertintojų mokymas. Šis metodologinis trūkumas lemia žemą patikimumą tarp vertintojų ir blogą testo-retesto patikimumą. Jis didina tikimybę, kad esamas veiksmingumas nebus aptiktas.

Skalių trūkumai. Dažniausiai rezultatams vertinti naudojamos skalės turi trūkumų, pvz., „grindų“ ir „lubų“ poveikį, mažą jautrumą ir blogą objektyvumą – visa tai gali kenkti skalės pagrįstumui. Kai kurie dažniausiai naudojamų skalių aspektai gali daryti didelę įtaką, ypač interpretuojant tyrimo duomenis.

Vertinant pažinimo funkcijas naudojama Alzheimerio ligos vertinimo skalės Pažinimo funkcijų skyrius (ADAS-cog, Rosen ir kt., 1984). Pagrindinis skalės kokybės rodiklis yra tai, kad ta pati skalė bus naudojama kiekvienos studijos metu (pvz., jei naudojamas colis, tai visada turi būti to paties ilgio). Vis dėlto, atliekant dauguma tyrimų ir naudojant ADAS-Cog skalę, naudojamos skirtingos šios skalės ašys. Greta išlieka ir skalės priemonių gamybos problema, kai užduotyje, susijusioje

4 lentelė. Metodai, rekomenduotini klinikinių tyrimų rezultatams įvertinti

Autorius	Gutzmann ir kt., 2002, EIS	Mayeux ir Sano, 1999	Burns ir kt., 2008
Atkryčiai	Išbraukimo iš tyrimų vertinimas	Išbraukimo iš tyrimų procentas, susijęs su nepageidaujamais reiškiniais	
Pažintinės funkcijos	Pažinimo funkcijų gerinimas	Pokyčio procentas gydymo grupėje, lyginant su baziniu rodikliu (koreguotas pagal bet kokį pokytį placebo grupėje)	Pagerėjimas/stabilizavimas/mažesnis nei tikėtina blogėjimas < arba=2, arba<, arba =4, arba< arba=6 taškams pagal ADAS-cog. plus viena kita sfera
Kitos sferos	Kasdienio gyvenimo aktyvumo pagerėjimas		
Bendros funkcijos	Bendrųjų funkcijų ir pažinimo funkcijų pagerėjimas		Pagerėjimas arba pagerėjimas/be pokyčių vertinant pagal bendrąjį atsaką

su daikto pavadinimu, neįmanoma pastoviai naudoti tų pačių objektų. Todėl kai kuriuose tyrimuose naudojamos objektų nuotraukos. Be to, naudojamos skalės ilgis kinta nuo 11 iki 13 ašių, o tai turi įtakos vertinimo rezultatams. Nepaisant to, Rosen įrodė 1,28 skalės balo mažėjimą per 12 savaičių gydymo ir 3,5 balo mažėjimą per 6 mėnesius; Sterno ir kt. (1994) įrodė rodiklio sumažėjimą nuo 9–11 balų per vienerius metus. Vis dėlto, vertinant ilgesnį laiką, minėtų pokyčių nenustatyta medikamentiniuose tyrimuose placebo grupės pacientams. Po 6 mėn. placebo gydytų pacientų grupėje metodologiškai teisinguose tyrimuose vidutinis skalės balų pokytis varijavo nuo pagerėjimo 1,6 balo iki pablogėjimo daugiau nei 4 balais. Studijoms, kurių trukmė yra pusės metų, ADAS-cog skalėje nustatytas reikšmingas tinkamo naudingumo rodiklis yra 4 balai vertinant rodiklį gydymo pabaigoje ir palyginus su placebo grupe (Maisto ir vaistų kontrolės tarnyba, FDA, 1989). Dauguma studijų pateikia labai nežymius pagerėjimo rezultatus, kurie yra mažiau 4 balų. Akivaizdu, kad sumažėjimas priklausys nuo paciento ligos stadijos, kuri buvo nustatyta vertinimo pradžioje. Taigi, realus sumažėjimas gali turėti žymiai didesnį kintamumą. Jau pati AL ir kitų demencijų natūrali istorija rodo didžiulį šių ligų heterogeniškumą. Ši ligos natūralios eigos įvairovė daro neigiamą poveikį, kai reikia palyginti įvairiuose klinikiniuose tyrimuose nustatytą vaistų efektyvumą (Demers ir kt., 2000).

Trumpa pažinimo funkcijų vertinimo skalė (Mini-Mental-Status-Examination: MMSE) (Folstein ir kt., 1975) pati turi daug trūkumų. Naudojama daug įvairių versijų, dėl to gaunami skirtingi rezultatai (Kaiser ir kt., 2009). Norint nustatyti ankstyvąją demencijos stadiją, skalės jautrumas yra mažiau 20 proc. (Blessed ir kt., 1991; Ihler ir kt., 1992; 2005; White ir kt., 2002; Wind ir kt., 1997). Norint įvertinti ligos eigą bei gydymo veiksmingumą, ji nepakankamai tiksli (Clark ir kt., 1999). Rekomenduota netgi nenaudoti šios skalės (Wilcock ir kt., 1994). Didelis MMSE kintamumas labai sunkina veiksmingumo vertinimą. „Grindų ir lubų“ poveikis taip pat kaip žemas nuoseklumo ir linijinis santykis bei ligos sunkumo skirtumai turi įtakos vertinimo rodikliams.

Bandant išmatuoti kitus kintamuosius, tokius kaip, paciento elgesys, gali būti dar sudėtingiau. Simptomų atsiranda ir išnyksta esant natūraliai ligos eigai, taip pat kinta ir sąsajos su ligos sunkumu. Dėl mažo skalės galios rodiklio, vertinant kasdieninės veiklos (ADL), gyvenimo kokybės rodiklius, šie rodikliai turi būti interpretuojami daug atsargiau. Be to, šių kintamųjų vertinimas atliekamas naudojant kito asmens informaciją, t.y. paciento slaugytojų pateikti duomenys, kurių tikslumas gali būti įvairus.

Problemos su alternatyviais matavimais. Norėdami įveikti trūkumus, kurių atsiranda dėl nepakankamai pagrįstų klinikinių vertinimo skalių, rekomenduojama atlikti mirtingumo ir laiko, praleisto slaugos namuose, vertinimą (IQWiG, 2007). Šie parametrai taip pat yra sutartiniai, pvz., priklausomai nuo esamų ligos simptomų, buvimas slaugos namuose gali turėti ir teigiamą, ir neigiamą baigtį.

Šiuo metu trūksta visuotinai pripažinto standarto vertinti vaistus, kurie veikia pagrindinę ligą (lyginant pagal klinikinių simptomų mažėjimą ligos metu). Dėl to tokios priežiūros institucijos kaip EMEA ir FDA ypač susidomėjo potencialių pakaitinių žymenų, kurių poveikis ligai ir AL rizikai

įrodytas antrinais prevenciniais AL tyrimais, naudojimu (Broich, 2007). Biožymenys išskirti iš likvoro ir kraujo arba neurovizuolinių tyrimų duomenys šiuo aspektu galėtų turėti didelę reikšmę. Šie žymenys bus naudingi tik tuo atveju, jei bus taikomi kartu matuojant ir klinikinius, ir neuropsichologinius pokyčius, bet iš dalies gali būti naudingi atskiriant simptominių gydymo poveikį nuo ligą modifikuojančio poveikio. Taigi, kiek ilgai mums bus nežinoma šių ligų esminė priežastis, tiek aiškinimai apie biožymenis išliks sudėtingi.

KLINIKINIŲ TYRIMŲ VERTINIMO STATISTINIAI ASPEKTAI

Pirmiausia būtina pašalinti nepageidaujamus įsiterpiančius duomenis. Dažni tyrimų dizaino, metodikos ir statistikos netikslumai (Altmann, 1994). Nemažai veiksmių, kurie gali trukdyti daryti bet kokias išvadas. Deja, netgi apmokyti recenzentai nenustato šių trūkumų (Schroter ir kt., 2008). Taigi, buvo rekomenduota gerinti straipsnių kokybę (Hopewell ir kt., 2008; Zwarenstein ir kt., 2009).

Atliekant demencijos tyrimus, JADAD skalė (Jadad ir kt., 1996) arba CONSORT klausimynas (Moher ir kt., 2001) neatspindi visų tiesiogiai su liga susijusių kriterijų. SIGN 50 (Wells ir kt., 2008) labiausiai atitinka svarbiausius aspektus. Tačiau šios skalės naudojimas reikalauja gilaus metodologinio pačios studijos ir jos detalių supratimo. Be to, trūksta duomenų apie patikimumą tarp skalių vertintojų ir duomenų patikimumo rodiklio. Svarbių veiksmių atranka yra apibendrinta 5 lentelėje.

Aptariama daugelis kitų veiksmių, bet galimų poveikių retai nustatoma. Farmakologinių intervencijų veiksmingumo nustatymas demencijos klinikinių tyrimų metu labiau gali priklausyti nuo pasirinktos analizės tipo. Apskritai, pirminių duomenų analizė tipai tyrimuose skirstomi į dvi pagrindines kategorijas: 1) ketintų gydyti analizė (ITT) taikant „paskutinės stebėsenos perkėlimo į priekį“ (LOCF) metodą, pakeičiant iškritusius iš tyrimo pacientus; 2) atvejo-stebėsenos tyrimai (OC) arba baigtiniai tyrimai (CT). ITT pranašumai prieš OC tyrimus buvo išsamiai paaiškinti (Fergusson ir kt., 2002), tačiau LOCF metodas, kai pakeičiami iškritę iš tyrimo pacientai gali būti ne pats tinkamiausias esant lėtinei progresuojančiai ligos eigai, kur normalizavimasis nėra tikėtina ligos baigtis, bet labiau tikėtinas „blogėjimas nuo pradinio rodiklio“. Gerai žinoma, kad paciento nebendradarbiavimas nėra atsitiktinis įvykis, taigi, ITT analizė turi būti naudojama, siekiant pagrįsti išvadas apie vaisto veiksmingumą (Pocock ir Abdallah, 1998). Vartojant kai kuriuos priešdemencinius preparatus, kai dėl nepageidaujamų reiškinių atkritusių iš tyrimo pacientų skaičius bendrai yra didelis, o nebendradarbiavimo rodiklis taip pat aukštas, ITT analizė sumažina šališkumą, lyginant su OC analize ir sumažina I tipo klaidos tikimybę, vertinant gydymo veiksmingumą. Tačiau ITT/LOCF analizės turi tendenciją palankiai vertinti gydomąjį poveikį, jei iškritimas dėl nepageidaujamų reiškinių yra labiau tikėtinas taikant aktyvų gydymą ir jei palankaus rezultato tikimybė yra didesnė nei atliktas ankstesnis paskutinis „vertinimas“. Abi sąlygos iš esmės yra tiklingos gydant priešdemenciniais medikamentais. Taigi, optimali analizė, kai yra didelis trūkumas tolesnių testinių vizitų, vadovaujasi abiem analizės būdais ir ieško logiškumo. Tačiau palyginti su nesėkmėmis, pasitaikančiomis klinikiniuose tyrimuose, trūkumai

5 lentelė. Veiksniai, kurie riboja demencijos klinikinių tyrimų išvadas

Nesėkmė	Išvados ribotos, nes:
Per maža galia	Esamas veiksmingumas gali likti nenustatytas
Heterogeniškos grupės	Esamas veiksmingumas gali likti nenustatytas
Grupės skiriasi labiau nei tiriami dydžiai	Atsiranda kintamos reikšmės
Atsitiktinė atranka neadekvati arba neatlikta	Atsiranda kintamos reikšmės
Užaklinimas neadekvatus arba neatliktas	Atsiranda kintamos reikšmės
Diagnozė neatitinka tarptautinių kriterijų	Didelis kintamumas
Nežinomas ligos sunkumas	Didelis kintamumas
Mažas pacientų skaičius tyrimų centre (pvz., <4)	Didelis kintamumas
Nežinomas tyrimo centrų skaičius	Akivaizdu
Psichometriniai testai neįteisinti	Didelis kintamumas
Testų apribojimai neįvertinti	Akivaizdu
Nėra specialus vertintojų mokymo	Vertinimai nepatikimi
Statistinių skaičiavimų nesėkmės	Akivaizdu
Nesėkmių pervertinimas	Akivaizdu
Nėra α -korekcijos	Įsivaizduojamas reikšmingumas
Vartojimas kitų priešdemencinių vaistų	Didėja iškraipymai
Vartojimas kitų psichoaktyviųjų vaistų	Didėja iškraipymai
Skirtingas nubyrėjimas	Supainioti rezultatai
Taikytas paskutinės stebėsenos perkėlimas į priekį	Pervertintas vaistų poveikis

statistinėje analizėje vertinamai kaip įvykiai, įvykę po fakto. Tai reiškia, kad priešingai nei trūkumai atliekant klinikinį tyrimą, statistinis susilpninimas juos gali net sumažinti iki minimumo, o perskaičiavus rezultatai bus gaunami tikslesni.

Dabartinis klinikinių tyrimų tipas neleidžia registruoti nepageidaujamų reiškinių, kurių dažnis yra didelis bendrojoje populiacijoje. Klaidinga nuomonė, kad klinikiniuose tyrimuose vartojami vaistai turi būti saugūs ir veiksmingi kaip ir patys tyrimai yra saugūs ir veiksmingi bet kokiomis aplinkybėmis (Lasagna, 1998). Ikiklinikinių tyrimų pobūdis padaro sudėtingą įvertinti vaistų naudą taip vadinamųjų potencialių vartotojų populiacijai, nes kriterijai, ribojantys įtraukimą į klinikinį tyrimą, nebūtinai atspindi demencija sergančius pacientus iš esmės. Dėl savo pobūdžio kai kurie nepageidaujami reiškiniai nėra lengvai numatomi, ir todėl kai kuriuose tyrimuose netikrinami. Farmakologinio budrumo sistemos įgyvendinimas patvirtina poreikį ir ateityje fiksuoti pasireiškiančius nepageidaujamus reiškinius, net tais atvejais, kai nebuvo reikalaujama juos nustatyti tyrimų metu. Nepageidaujami reiškiniai gali būti sunkiai prognozuojami arba numatomi ir fiksuojami tik tuo atveju, jei, remiantis klinikinio tyrimo protokolu, numatyta registruoti šiuos įvykius. Egzistuoja ribotas skaičius standartizuotų instrumentuotųjų, norint patikimai fiksuoti šiuos reiškinius. Savęs vertinimo skalių patikimumas žmonėms, kurių pažinimo funkcijos silpnėjimu yra potenciali problema. Jei skales pildo slaugytojas, atsakymų subjektyvumas turi būti pripažintas. Be to, daugelis tyrimų gali būti nepakankamos galios, norint aptikti nepageidaujamus reiškinius, kurių dažnis yra 1/1000 ir mažesnis.

Netinkamas rezultatų aiškinimas

Norint atmesti „euforiškas hiperinterpretacijas“, būtina straipsnių išvadų ir autorių žodinės ataskaitos priežiūra (Gilstad ir Finucane, 2008).

REZULTATAI

Klinikiniai tyrimai, kurie atitinka rekomenduojamus metodinius kriterijus, yra tinkami vertinti penkis preparatus (6 lentelė). Penki priešdemenciniai medikamentai priklauso trims skirtingoms medžiagų klasėms, t.y. cholinesterasės-inhibitoriams, NMDA – receptorių modulatoriams ir fitoterapijai. Donepezilis, galantaminas ir rivastigminas yra cholinesterazės inhibitoriai. Memantinas yra NMDA-kanalų modulatorius, ginkmedžio ekstraktas yra augalinis preparatas.

Papildomose 1–10 lentelėse (internete) yra išsamiai aprašytos visos reikšmingos studijos, kurias galima rasti, įskaitant studijų įrodymų įvertinimą ir, remiantis tuo, daryti atitinkamas išvadas. Visų įtrauktų tyrimų apžvalga pateikiama 7 lentelėje.

Atsižvelgiant į atliktų tyrimų duomenis, pateiktus 7 lentelėje, čia nėra duomenų, kad tam tikri parametrai, tokie kaip, duomenų kilmė ir tyrimų centrų skaičius galėjo turėti įtakos rezultatams. Dauguma studijų buvo finansuotos vaistų gamintojų. Į atrankos kriterijus buvo numatyta įtraukti tik klinikinius tyrimus, atliktus pagal tinkamai pagrįstą metodologiją.

Dauguma studijų tyrė tiriamųjų grupes pagal amžių, amžiaus vidurkis 70–80 metų. Standartinis nuokrypis – patikimumas amžiaus ribos iki 10 metų. Įrodymų patikimumas silpnėjo paciento amžiui tostant nuo vidutinio amžiaus rodiklio. Daugelyje tyrimų ligos sunkumo laipsnis nustatytas pagal Bendrąją pablogėjimo skalę (*Global Deterioration Scale GDS*) ir varijavo nuo 3 iki 5. Atsižvelgiant į visas studijas, tyrusias demencijas, nenustatyta reikšmingų medikamentų veiksmingumo skirtumų gydant AL arba VD.

Taigi, apžvelgus visus duomenis, tos pačios rekomendacijos apims abi ligas. Šie duomenys taip pat gali būti paremti naujausiais patologiniais tyrimais (žr. aukščiau). Tačiau kompetentingos institucijos atskiria šias dvi indikacijas ir dažnai licencijuoja medikamentus tik AL gydyti.

6 lentelė. Veiksniai, kurie riboja demencijos klinikinių tyrimų išvadas

Bendrinis pavadinimas (abėcėlės tvarka)	Funkcinė klasifikacija pagal pirminį farmakologinį veikimą	Pradinė dozė (mg per dieną)	Standartinė dozė (mg/dienai)
Donepezinis	Cholinesterazės inhibitorius	5 mg mažiausiai 4 savaites	10
Galantaminas	Cholinesterazės inhibitorius	8 mg 4 savaites	16–24
Ginkmedžio ekstraktas EGb761	Šaknies ištrauka, mitochondrijų protektoriai	240	240
Memantinas	Gliutamato-receptorių moduliatorius	5 mg (kas savaitę didinant po 5 mg)	20
Rivastigminas	Cholinesterazės inhibitorius	4,6 mg pleistras	9,2

Studijose, kur bent vienas parametras buvo tirtas pagal metodologinius kriterijus, apibrėžtus anksčiau, nustatytas visų preparatų statistinis veiksmingumas. Tai reiškia, kad visų vaistų veiksmingumas vidutinis (t.y. neišgydo, nesustabdo proceso, tik daliai pacientų tam tikrą ribotą laikotarpį simptomai pagerėja). Pagal individualius simptomus galima parinkti geriausią turimą veiksmingą medikamentą. Tačiau preparatai skiriasi nepageidaujamais reiškiniais (8 lentelė). Skiriant gydymą, turi būti atsižvelgiama ir į nepageidaujamus vaisto sukeltus reiškinius, ir į preparato veiksmingumą.

Nepageidaujami reiškiniai

Dažni (dažnesni nei 1 iš 100 pacientų) ir labiau dažni (dažnesni nei 1 iš 10 pacientų) vaistų nepageidaujami reiškiniai pateikiami 8 lentelėje. Tyrimais nenustatyta kitokių nepageidaujamų reiškinų arba konkrečių nepageidaujamų reiškinų didesnės tikimybės.

REZULTATŲ Palyginimas su naujausiomis apžvalgomis ir metaanalizėmis

Cholinesterazės inhibitoriai

Įrodytas phisostigmino veiksmingumas gydant demenciją (žr. apžvalgą Möller ir kt., 1999). Kitos medžiagos buvo sukurtos geriamosiomis vaistų formomis. Trys cholinesterazės inhibitoriai vartoti demencijai gydyti: donepezilio, galantamino ir rivastigmino paprastai skiriama maža dozė ir ji palaipsniui didinama, kol išryškėja nepageidaujami reiškiniai. Apžvalgininkai pabrėžia cholinesterazės inhibitorių veiksmingumą (Clegg ir kt., 2001; Birks ir kt., 2009; IQWiG 2007; Prvulovic ir kt., 2010). Moksliniai tyrimai rodo, kad yra individualios cholinesterazės inhibitorių nuo dozės priklausomos sąsajos. Kiekvienam yra individuali dozė, kuri per maža, kad pasireikštų laukiamas poveikis. Skiriant didesnėmis dozėmis pažinimo funkcijos pagerės. Jei ši dozė bus didinama toliau, pagerėjimo nebus, atsiras nepageidaujamų reiškinų (Ihl ir kt., 1989). Kiekvienam pacientui tikslingas titravimas iki veiksmingos dozės. Klinikinių tyrimų metu dozė yra didinama lėtai, bet netitruojama. Be to, tyrimų metu nėra sistemingai atmetami visi preparatai, sukeltantys anticholinerginius nepageidaujamus reiškinius. Taigi, dalis rezultatų gali būti priskirta pagerėjimui, sąlygotam išnykus nepageidaujamiems reiškiniams.

Memantinas. Gydant memantinu vidutinio sunkumo ir sunkias demencijas, naujausios apžvalgos ir metaanalizės patvirtina išvadas (Gauthier ir kt., 2008; Ferris ir kt., 2009).

Ginkmedžio ekstraktas. Ginkmedžio ekstrakto nepriklausomos metaanalizės papildė duomenis, patvirtinančius išvadas (IQWiG 2008; Kasper ir Schubert

2009; Wang ir kt., 2010).

Lyginamosios studijos

Neatlikta tyrimų, rodančių cholinesterazės inhibitorių pranašumą prieš memantiną arba ginkmedžio ekstraktą, arba priešingai.

Sąnaudų efektyvumas

Gydymas priešdemenciniais preparatais sumažins ligos gydymo išlaidas (Wimo ir kt., 2003).

Kita priešdemencinė farmakoterapija

Didelės grupės preparatų su skirtingais veikimo mechanizmais buvo tirtos atliekant bent po vieną atsitiktinės atrankos kontroliuojamąjį klinikinį tyrimą. Deja, yra tik neišsamūs arba prieštaringi šių preparatų vertinimo įrodymai. Intraveniškai skiriamas cerebrolisinas, neurotrofinis smegenų ekstraktas, viename tyrime pagerina bendrąsias funkcijas ir kasdienę veiklą. Gydant AL, buvo pateikta keletas neigiamų tyrimų rezultatų, įskaitant AKTH analogą DGAVP; nootropą aniracetamą, BMY21, 50139 ir piracetamą; du tyrimai – fosfatidil seriną. Kiti atsitiktinės atrankos kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų autoriai neigiamai aprašė NMDA receptorių stimuliatorių cicloseriną, besipiridiną ir milacemidą. Hiderginas buvo neveiksmingas vartojamas 3 mg per parą ir sukėlė silpną atminties pagerėjimą vartojant 6 mg per dieną dozę, bet neatitiko a priori naudingumo standartų. Pacientams, vartojantiems acetil-L-karnitiną, preparatą membranų stabilizatorių, nustatytas silpnas mažėjimas per vienerių metų laikotarpį 4 iš 14 neuropsichologinių matavimų, tačiau vaistas buvo neefektingas antrojo tyrimo metu. Idebenono, koenzimo Q analogo užfiksuotas lengvas pagerėjimas keliuose neurofiziologiniuose testuose ir nustatyta reikšmingų vaisto ir placebo skirtumų vertinant bendrąja neurofiziologine instrumentuote, tačiau tik atskirose studijose. Vartojant selegiliną, nustatyta vidutinių vaisto ir placebo skirtumų vertinant pažinimo funkcijas 3 mėn. studijoje su 136 pacientais, kuriems diagnozuota nuo lengvo iki vidutinio sunkumo AL, bet to neužfiksuota 6 mėn. tyrime su 60 pacientų. Mažos nimodipino dozės (30 mg tris kartus per dieną) pagerino atmintį (bet ne kitus matavimus), bet ne didesnės preparato dozės (90 mg tris kartus per dieną). Viename didelės imties dvejų metų trukmės tyrime, kuriame selegilinas (5 mg du kartus per parą) ir vitaminas E (1000 TV [α-tokoferolis] du kartus per dieną) žymiai pailgino laiką iki kol, lyginant su pradiniais matavimais, buvo nustatytas klinikinis pablogėjimas ir mažiau pacientų, gydytų vitaminu E, buvo institucionalizuota. Svarbu tai, kad nebuvo jokių šalutinių poveikių vartojant selegiliną su vitaminu E, be to, nė vienas preparatas nepagerino

7 lentelė. Lyginamieji duomenys apie priešdemencinių preparatų studijas (išsamesni duomenys pateikiami prieduose, 1–10 lentelėse)

Preparatas/ kriterijus	Donepezilis	Galantaminas	Rivastigminas	Memantinas	Ginkmedžio ekstraktas
Aprašymas	Piperidino derivatas ir selektyvus specifinis cholinesterazės inhibitorius	Terciaro augalo alkaloidas, išgautas iš kaukazinės snieguolės. Demencių gydymui sintezuojamas sintetinis	Smegenų selektyvus, ne-grįžtamas karbamato tipo cholinesterazės inhibitorius	Nekonkuruojantis N-methyl-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistas, gliutamato receptorių modulatorius	Standartizuotas augalo ekstraktas (EGb761) iš ginkmedžio lapų su stipriomis antioksidacinėmis savybėmis
Studijos atliktos	6 studijos atliktos JAV 1 studija atlikta Europoje 2 studijos – tarptautinės	2 studijos atliktos JAV 1 studija atlikta Europoje 3 studijos – tarptautinės	1 studija atlikta JAV, 2 studijos – tarptautinės	5 studijos atliktos JAV 1 studija atlikta JK 1 studija atlikta Europoje 1 studija atlikta Kinijoje 1 – tarptautinė	2 studijos atliktos JAV 2 studijos atliktos Ukrainoje 1 studija atlikta Bulgarijoje 1 studija atlikta Vokietijoje
Finansavimas	9 pardavėjai	5 pardavėjai 1 kitas šaltinis	3 pardavėjai	9 pardavėjai	6 pardavėjai
Dizainas					
Pacientai/studijos	28 iki 818	285 iki 978	678 iki 707	252 iki 548	94 iki 513
Pacientai/ centrai	6 iki 67	4–19	?	6–11	5 iki 51
Centrai/studijos	?	33–93 Viena studija neįvardijo centrų skaičiaus	?	42–65	4–44
Trukmė	6 mėn. 7 studijose, 12 ir 13,5 mėn.	5 studijos 6 mėn. trukmės, 1 – 5 mėn.	24 mėn. Bullock ir kt. (2005) 6 mėn. – kitų studijų	Nuo 16 iki 28 savaitių.	5 studijos 6 mėn., 1 studija – 12 mėn.
Dozė	Rekomenduojama dozė – 10 mg per parą. Dviejose ankstesnėse studijose Rogers ir kt. (1998) ir Burns ir kt. (1999) dozė – 5 mg grupė įtraukta. Winblad studijoje leistas sumažinimas iki 5 mg, jei pasireiškia nepageidaujamų reiškinų	Dažniausiai buvo tiriama 24 mg dozė (visos studijos). 2 studijos taip pat tyrė 32 mg, 1 studija – 16 mg, 1 – pralanguoto atspalaidavimo junginį.	Viena studija tyrė 24 ir 36 mg per parą (B304, 1998). Kitos dvi studijos lygino mažos dozės grupę 1–4 mg per parą su vidutinės dozės grupę 6–12 mg per parą ir placebo	Rekomenduojama dozė – 20 mg per dieną. Visose studijose standartinė dozė – 20 mg per dieną. Kartu vartoti vaistai studijoje skyrėsi	Rekomenduojama dozė – 240 mg per dieną. 2 studijos tyrė 120 mg per dieną, 4 – 240 mg per dieną. Taigi, vertinimas turėjo būti atliktas vertinant šią dozę
Kiti požūriai	Dvi studijos Tune ir kt., 2003 ir Krishnan ir kt., 2003) apibrėžė neurovaizdinius parametrus kaip pagrindines priežastis reliatyviai mažam įtrauktų į tyrimą pacientų skaičiui	Viena studija, kuri analizavo duomenis iš 57 slaugos įstaigų, turėjo būti vertinta atskirai. Tariant studijoje nežinomas centrų skaičius	3 galimos AL išimtinai. MMSE įtraukimo į tyrimą kriterijus buvo 10–26 visose trijose studijose. Corey-Bloom ir kt. (1998) taip pat vertino GDS stadijas. Studijos trukmė buvo 6 mėn. Duomenys surinkti iš 22–94	7 galimos AL 2 VD Amžius – 50 metų ir daugiau, ligos sunkumas pagal MMSE 3–23 (GDS 3–6 atitinkamai).	Viena 3 ašių studija tyrė ginkmedžio ekstraktą, donepezilį ir abiejų derinį. Reikšmingų skirtumų nenustatyta
Įtraukimo į tyrimą kriterijai	6 tikėtinos AL 3 galimos AL Taigi, abi grupės turėjo būti vertinamos atskirai. Viena studija tyrė tikėtiną AL (Tariot ir kt., 2001) į tyrimą įtraukė pacientus iš slaugos įstaigų. Įai turėjo būti vertinama atskirai. Viena iš	5 tikėtinos AL 1 galima AL Tai vertinta atskirai. Sunkumo laipsnis vertintas MMSE. 5 studijų rodiklis buvo 10–25 balų, taigi, ligos sunkumo laipsnis (GDS) 3–6. Ten, kur stadijos nebuvo įvardytos, buvo nustatyta pagal	3 galimos AL arba VD Įtraukimas į 3 studijas, NPI rodiklis >4. Sunkumo laipsnis buvo 9–26 pagal MMSE (t.y. GDS 2–6). Studijose neleistą greta vartoti priešdemencinius preparatus ir kitus psichotropinius vaistus.	6 galimos AL arba VD	

Tai suteikia teisę vertinti atskirai

centrų. Apytikriai viename centre pacientų skaičius varijavo nuo 10 iki 32

MMSE balus. Slaugos namų studija Burns ir kt. (2009) įtraukė pacientus, kuriems apskaičiuoti 5–12 balai (GDS 6–7). Kitos studijos taikė papildomus kriterijus minimaliam ADAS-cog rodikliui >11 (3studijos) arba 17 (2 studijos). Studijos su aukštesniu ADAS-cog rodikliu apėmė dar sunkesnius pacientus

tikėtinių (Seltzer ir kt., 2004) ir viena iš galimų AL grupių taikė netipines ligos sunkumo stadijas (1 lentelė), taigi, turi būti vertinamos atskirai

Pacientų charakteristikos

Nebuvo amžiaus skirtumų placebo ir gydymo grupėse. Vienoje studijoje vidutinis tiriamųjų amžius buvo 10 metų daugiau nei kitose (Mohs ir kt., 2001). Tai įgalina vertinti atskirai. Moterų buvo 10 proc. ir daugiau dviejose studijose (Winblad ir kt., 2001; Gauthier ir kt., 2002 a, b) ir 10 proc. mažiau vienoje studijoje (Seltzer ir kt., 2004). Baziniai NPI rodikliai tarp gydymo ir placebo grupių buvo lygintini 3 studijose, bet ne Tune ir kt. studijoje (2003).

Galimų apibendrinimų sritys. Studijos yra priskirtos sritims, kai įvardyti parametrai buvo tirti kaip pirminiai veiksmingumo kintamieji. Lentelės galima rasti prieduose.

Išskyrus šias sritis, daugiau duomenų nėra (**F lygis**)

Visų sričių, kurias apėmė studijos, apžvalga pateikiama 2 lentelėje. Tariot ir kt., 2003 m. studija yra įtraukta, nors pacientai atrinkti iš slaugos namų. Grupės, kai amžiaus vidurkis mažiau 70 metų, nebuvo tirtos. Viena studija su tikėtina AL įtraukė vyresnio amžiaus pacientus. Ligos sunkumo laipsnis skyrėsi tarp studijų ir tarp tirtų parametru vidurkiui (Burns ir kt., 2009)

Vidutinis amžius – 72–78 metai. Moterų buvo 48–73 proc. MMSE rodiklio vidurkis – 7,7–18,9 balo. Pradiniuose rodikliuose 3 memantino studijose buvo polinkis į blogesni NPI rodikli. SIB ir ADL nerasta skirtumų tarp gydymo ir placebo grupių. 54–84 proc. pacientų buvo moterys. Nebuvo akivaizdžių skirtumų tarp placebo ir gydymo grupių. Tarp placebo ir gydymo grupių taip pat nerasta reikšmingų kitų vertintų pradinių parametru skirtumų

Visų grupių tiriamųjų vidutinis amžius buvo 71–76 metai. Nebuvo reikšmingų skirtumų tarp placebo ir gydymo grupių

Visose pateiktose rivastigmino studijose tirti pacientai, kuriems ta pati diagnozė (tikėtina AL), to paties amžiaus grupės (vidurkis – 71–75±8 metai), sunkumo stadija (GDS3-5) ir trukmė – 6 mėn.

Keturios memantino studijos tyrė pažinimo funkcijas ir ADL pacientų, kuriems tikėtina AL tos pačios ligos sunkumo stadijos (GDS 5–6, MMSE vidurkis – 7,8–11,8) ir panašaus amžiaus vidurkio (72–78). Dvi studijos tyrė pažinimo funkcijas pacientai, kuriems nustatytas GDS 3–6. LEBars studija truko 12 mėn., kitos studijos – 6 mėn. Nė vienoje studijoje nebuvo tirti vyresni nei 79 metų pacientai

Visose pateiktose rivastigmino studijose tirti pacientai, kuriems ta pati diagnozė (tikėtina AL), to paties amžiaus grupės (vidurkis – 71–75±8 metai), sunkumo stadija (GDS3-5) ir trukmė – 6 mėn.

Tolesnei analizei į galimų studijų sistemą buvo įtrauktos studijos iš pagrindinių sričių (žr. 4 lentelė). Priešingai nei 2 lentelėje ligos stadija kaip ir amžius nebuvo taikomi kaip kriterijai, nes visos studijos, išskyrus vieną, tyrė tas pačias stadijas ir vienodas amžiaus grupes. Vadimasi, patikimos išvados gali būti 70–80 metų amžiaus grupėms ir GDS 3–5 stadijoms ir gali būti ekstrapoliuotos vyresniam nei vidutiniam amžiaus vidurkiui (Burns ir kt., 2009)

Tikėtinos AL, VD ir AL/VD su NPS duomenys yra skirtingi. Dalis studijų tyrė 120 mg dozė, dalis – 240 mg. Duomenys pateikiami pažinimo funkcijoms, elgesiu, ADL ir CGI. Į studijas įtraukti pacientai, kuriems nustatytas GDS 3–6. LEBars studija truko 12 mėn., kitos studijos – 6 mėn. Nė vienoje studijoje nebuvo tirti vyresni nei 79 metų pacientai

Visose pateiktose rivastigmino studijose tirti pacientai, kuriems ta pati diagnozė (tikėtina AL), to paties amžiaus grupės (vidurkis – 71–75±8 metai), sunkumo stadija (GDS3-5) ir trukmė – 6 mėn.

Tolesnei analizei į galimų studijų sistemą buvo įtrauktos studijos iš pagrindinių sričių (žr. 4 lentelė). Priešingai nei 2 lentelėje ligos stadija kaip ir amžius nebuvo taikomi kaip kriterijai, nes visos studijos, išskyrus vieną, tyrė tas pačias stadijas ir vienodas amžiaus grupes. Vadimasi, patikimos išvados gali būti 70–80 metų amžiaus grupėms ir GDS 3–5 stadijoms ir gali būti ekstrapoliuotos vyresniam nei vidutiniam amžiaus vidurkiui (Burns ir kt., 2009)

Preparatas/ kriterijus	Donepezilis	Galantaminas	Rivastigminas	Memantinas	Ginkmedžio ekstraktas
Pažinimo funkcijos Galima AL	<p>Trys studijos tyrė pažintines funkcijas, kaip pirmines išėtis pacientams su galima AL, amžiaus AL vidurkis 70 (Burns ir kt., 1999; Rogers ir kt., 1998; Seltzer ir kt., 2004). Ligos sunkumas tarp studijų skyrėsi. Burns ir kt. (1999) tyrė platus spektrą (CDR 0,5–2, GDS 2–5). Seltzer ir kt. (2004) atmetė CDR 2 stadiją, Rogers CDR 0,5–3 studijos parodė reikšmingą pagerėjimą ADAS-cog skaleje nuo 2,3–2,9 balo per 6 mėn. (placebo gydymo skirtumas). Seltzer ir kt. studija (2004) naudojo 13 asių ADAS-cog skalę. Nors ši versija turi daugiau asių, vidurkių skirtumas buvo mažesnis nei kitose dviejose studijose. Pažinimo funkcijų pirminiai dydžiai studijose parodė donepezilio pranašumą prieš placebo (B lygis).</p> <p>Tai patvirtina tiesą dėl sunkumo stadijų pagal CDR 0,5–2 arba 2–5 pagal GDS atitinkamai amžiaus grupėse, kur amžiaus vidurkis 70–79 metų. Vyresnio amžiaus grupėse su tikėtina AL. Mohs ir kt. (2001) studijoje užfiksuotas reikšmingas pagerėjimas 2,1 balo pagal MMSE. Tai pabrėžia efektyvumą vyresnio amžiaus grupėje (B lygis) Mohs ir kt. (2001), Winblad ir kt. (2001) nustatė gydymo pranašumą prieš placebo ilgesnio tyrimo metu: nuo 13,5 iki 12 mėn. trukmės (B lygis)</p>	<p>Keturios studijos tyrusios pažintines funkcijas esant galimai IQWIG duomenys), Corey-Bloom ir kt. (1998) Rosler ir kt. (1999) esant AL nustatė efektyvumo parametrus, studijos 10116 (2006) ir van Dyck ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reibergerio ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijos. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	<p>Trys studijos B304 (1998, IQWIG duomenys), Corey-Bloom ir kt. (1998) Rosler ir kt. (1999) esant AL nustatė efektyvumo parametrus, studijos 10116 (2006) ir van Dyck ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reibergerio ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijos. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	<p>Keturios iš penkių studijų tyrusios pažinimo funkcijas nustatė didelį gydymo pranašumą prieš placebo. Tik Schneider ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reibergerio ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijos. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	
Tikėtina AL	<p>Viena studija įrodė gydymo pranašumą prieš placebo. Ji rodo vidutinį pagerėjimą 2,7 balo pagal ADAS-cog (Erkinjuntti ir kt., 2002) (B lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>
VD	<p>Kraujagyslinei demencijai gydyti 3 studijos įrodė donepezilio pranašumą prieš placebo (Black ir kt., 2003; Wilkinson ir kt., 2003; Roman ir kt., 2010) (B lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>	<p>Nėra duomenų (F lygis)</p>	<p>Studijos, tyrusios VD, nustatė VD duomenys keturių studijų. Memantino pranašumą prieš placebo tyrusių VD, įrodė išskirtini gydančių pažinimo funkcijų sutrikimą, ginkmedžio ekstrakto pranašumą Taigi, sergant VD, memantinas yra prieš placebo (B lygis) pranašesnis už placebo (B lygis)</p>	<p>Studijos, tyrusios VD, nustatė VD duomenys keturių studijų. Memantino pranašumą prieš placebo tyrusių VD, įrodė išskirtini gydančių pažinimo funkcijų sutrikimą, ginkmedžio ekstrakto pranašumą Taigi, sergant VD, memantinas yra prieš placebo (B lygis) pranašesnis už placebo (B lygis)</p>

Kitos	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų sunkesnių ligos stadijų grupėms (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Vyresnio amžiaus pacientų grupėms teigiamų rezultatų nenustatyta (D lygis)
Elgsena Galima AL	Nėra duomenų (F lygis)	Tariot ir kt. (2000) nustatė reikšmingą galantamino pranašumą prieš placebo pacientams, kurių amžiaus vidurkis – 76 metai ir GDS 3–5 stadijos. Bendorioje analizėje šie radiniai buvo patvirtinti (Cummings ir kt., 2004) (B lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Kai duomenys yra sujungti, nustatytas ryškus pagerėjimas (Gauthier ir kt., 2008, B lygis)	Dvi studijos tyrė elgesį su NPI kaip pirminį veiksmingumo parametą. Abi studijos nustatė reikšmingą gydymo pranašumą prieš placebo (Naprzyencko ir kt., 2007; Ihl ir kt., 2010, B lygis)
Tikėtina AL	Dvi studijos įtraukė NPI, vertindami elgesį kaip pirminio veiksmingumo parametą. Gauthier ir kt. (2002 a; b) pranašumą prieš placebo nustatė ryškų gydymo pranašumą prieš placebo. Viena studija įtraukė pacientus iš slaugos namų (Tariot ir kt., 2001). Ši studija nerado reikšmingų skirtumų tarp gydymo ir placebo grupių. Taigi, jokių patikimų išvadų daryti pacientų elgesiui negalima (D lygis)	Erkinjuntti ir kt. (2002) atrado galantamino reikšmingą pranašumą prieš placebo pacientams amžiaus vidurkiu 78 metai ir GDS stadijose 3–5 (B lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
VD	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Tokie kaip galimos AD (B lygis)
Kitos	Nėra duomenų (F lygis)	Apie kitas amžiaus grupes, ligos stadijų sunkumą duomenų nėra (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
Kasdienė veikla (ADL) Galima AL	Egzistuoja tik antrinio veiksmingumo poveikio analizės rezultatai. Dvi studijos nustatė pagerėjimą, dvi nerado. Taigi, gydant ADL, donepezilio veiksmingumas yra nereikšmingas (D lygis)	Trys studijos tyrė ADL kaip pirminio poveikio rodiklį (ADCS; Tariot ir kt., 2000; Burns ir kt., 2009; DAD; Wilcock ir kt., 2000). Tariot nustatė ryškų pagerėjimą, kurio neužfiksavo Burns ir Wilcock studijos. Taigi, nėra galimybes daryti patikimų išvadų apie galantamino veiksmingumą ADL 70–80 metų amžiaus grupėse ir ligos stadijoms 3–5 pagal GDS (D lygis) Kitoms amžiaus grupėms ir ligos stadijoms duomenų nėra (F lygis)	Dvi iš trijų studijų, vertinusių ADL kaip pirminio poveikio rodiklį, nustatė reikšmingą pagerėjimą gydant ADL paros dozėmis daugiau 6 md per skirtumų. Tiems patiems 2010). Visos, išskyrus Schneider studijos (2006) rezultatai buvo reikšmingi kaip ir Reisberg ir kt. (2003) rezultatai. Taigi, Memantino studijų rezultatai, gydant vidutines ir sunkias galimas AL, pagal poveikį pažinimo funkcijoms yra nepatikimi (D lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	ADL buvo tirta 5 studijose (Kanowski ir kt., 1996; Le Bars ir kt., 1997; Schneider ir kt., 2005; Naprzyencko ir kt., 2007; Ihl ir kt., 2010). Visos, išskyrus Schneider studijos (2006) rezultatai buvo reikšmingi kaip ir Reisberg ir kt. (2003) rezultatai. Taigi, Memantino studijų rezultatai, gydant vidutines ir sunkias galimas AL, pagal poveikį pažinimo funkcijoms yra nepatikimi (D lygis)

Preparatas/ kriterijus	Donepezilis	Galantaminas	Rivastigminas	Memantinas	Ginkmedžio ekstraktas
Tikėtina AL	Nėra duomenų (F lygis)	Erkinjuntti ir kt., 2002 nustatė ryškų pagerėjimą (B lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
VD	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Taip pat kaip galima AD (B lygis)
Kitos	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
Bendroji klinikinė būklė					
Galima AL	Dvi studijos naudojo CIBIC plius skalę kaip pirminių rezultatų parametras, esant galimai AL, ir sunkumo stadijas 0,5–2 pagal CDR (2–5 pagal GDS). Abi studijos nustatė reikšmingą pagerėjimą lyginant gydymą su placebo (B lygis). Pacientams, kuriems nustatyta sunkesnė ligos stadija, duomenų nėra (F lygis)	(CGI) kaip pirminis veiksmingumo parametras buvo tirtas 3 studijose (Raskind ir kt., 2000; Tariot ir kt., 2000; Wilcock ir kt., 2000). Visos trys studijos nustatė ryškų galantamino pranašumą prieš placebo (B lygis)	Rivastigminas buvo 2 lengvos ir vidutinės AL reikšmingai pranašesnis už placebo dviejose studijose, kurios tyrė bendrą klinikinį išpūdį esant galimai AL (Corey-Bloom ir kt., 1998; Rosler 1999; B lygis)	2 lengvos ir vidutinės AL pirminių veiksmingumo parametras. Tik Kanowski ir kt. (1996) studijoje buvo nustatytas vaisto pranašumas prieš placebo. Le Bars ir kt. (2000) ir Schneider ir kt. (2005) nepavyko atkurti šių radinių. Bendro klinikinio išpūdzio vertinimo duomenys nerodė pranašumo (E lygis)	Dvi iš trijų studijų tyrė CGI kaip pirminių veiksmingumo parametras. Tik Kanowski ir kt. (1996) studijoje buvo nustatytas vaisto pranašumas prieš placebo. Le Bars ir kt. (2000) ir Schneider ir kt. (2005) nepavyko atkurti šių radinių. Bendro klinikinio išpūdzio vertinimo duomenys nerodė pranašumo (E lygis)
Tikėtina AL	Nėra duomenų (F lygis).	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
VD	Black ir kt. (2003) nustatė pagerėjimą, Roman ir kt. (2010) nenustatė pagerėjimo (D lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	2 neigiamų rezultatų studijos (E lygis)	Taip pat kaip galima AD (E lygis)
Kitos	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
Papildomi parametrai	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
Derinių ir palyginamosios sudijos	Yancheva ir kt. (2007) trijų grupių studijoje tyrė 94 pacientus ir nustatė pagerėjimą nuo pradinio lygio 6 mėnesius gydant Ginkmedžio ekstraktu, donepeziliu ar jų deriniu. Skirtumų tarp gydymo grupių nenustatyta. Kadangi skirtumų galimybė išlieka, reikia didesnio tiriamųjų skaičiaus, bet tuo atveju statistinis reikšmingumas bus mažesnis (C1 lygis). Bullock ir kt. (2005) studijoje Donepezilio ir Rivastigmino palyginimas negalimas dėl skirtingo nubyrejusių iš tyrimo pacientų skaičiaus (D lygis)	Porsteinsson ir kt. (2008) nenustatė papildomo poveikio derinant su memantinu. Dantoinė ir kt. (2006) nustatė teigiamą derinio poveikį. Karnhuber ir kt. (2009) memantino ir galantamino studijos duomenys nėra įtikinantys	Tokie kaip Donepezilio (D lygis)	Keturių studijos (Cummings ir kt., 2006; Dantoinė ir kt., 2006; Tariot ir kt., 2004; Porsteinsson ir kt., 2008) tyrė memantino ir cholinesterazės inhibitorių derinio poveikį skirtingose pacientų grupėse ir pateikė prieštarigus rezultatus (D lygis)	Tokie kaip derinių su Donepeziliu ir palyginimo (C1 lygis)
Nepageidaujami reiškiniai	Nustatyti nepageidaujami reiškiniai aprašyti 6 lentelėje. Kitų nepageidaujamų reiškinų studijose nenustatyta				

8 lentelė. Priešdemencinė farmakoterapija (nepageidaujami reiškiniai, kurių tikimybė 1 iš 10 ir didesne paryškinti)

Bendrinis pavadinimas (abėcėline tvarka)	Kontraindikacija	Pykinimas/skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Miegas	Elgesys	Neurologiniai simptomai	Kiti
Donepezilis	Padidėjęs jautrumas pipertidino derivatams	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, apetito praradimas, skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Nuovargis, nemiga	Haliucinacijos, azitacija, agresyvus elgesys	Galvos skausmas, raumenų spazmai, galvos svaigimas, skausmas	Šaltis, išbėrimas, niežulys, šlapimo nelaikymas, dusulys
Galantaminas	Sunkios kepenų ir inkstų disfunkcijos	Pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, svorio augimas, pilvo skausmas, dispepsija, skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Nemiga, somnolencija	Astenija, sumišimas, depresija, nuovargis, negalavimas	Galvos svaigimas, sinkopė, drebulys, galvos skausmas	Rinitas, šlapimo takų infekcija, karščiavimas, griuvinimas, susižeidimas, dusulys
Ginkgo biloba EGb761	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra
Memantinas	Sunkios kepenų ir inkstų disfunkcijos	Vidurių užkietėjimas	Nuovargis	Dirglumas	Galvos svaigimas, galvos skausmas	Padidėjęs kraujospūdis
Rivastigminas	Sunkios kepenų disfunkcijos, padidėjęs jautrumas carbamato derivatams	Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, apetito praradimas, pilvo skausmas, dispepsija, svorio kritimas	Somnolencija, nuovargis	Ažitacija, sumišimas, astenija	Galvos svaigimas, galvos skausmas, drebulys, sinkopė	Sustiprėjęs prakaitavimas, dusulys

pažinimo funkcijų (ADAS-Cog) lyginant su pradiniu lygiu, o vartojančiųjų preparatą grupėje labiau nesumažėja nei placebo grupėje pagal šiuos matavimo rodiklius. Nors epidemiologiniai duomenys rodo, kad priešūždegiminiai preparatai gali apsaugoti nuo AL, atlikti tik keli tyrimai su priešūždegiminiais preparatais. Viename 6 mėn. trukmės tyrime su indometacinu užfiksuotas pažinimo funkcijų stabilizavimas, tačiau autoriai pateikia duomenis apie 44 proc. pacientų išbraukimą iš tyrimo. 6 mėn. trukmės tyrimas diklofenaku, gydant AL, rodo šiek tiek lėtesnį būklės blogėjimą (nereikšmingą) ir 50 proc. atkritimo dažnį dėl nepageidaujamų reiškinių. Tiriant celekoksibą ir natrio naprokseną, ADAPT tyrimas neįrodė jokio teigiamo poveikio pažinimo funkcijoms. Pateikti nepatikimi įrodymai apie naprokseno žalingą poveikį bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika (ADAPT Mokslinių tyrimų grupė, 2008, 2009). Naujausias tyrimas su prednizolonu, gydant AL, buvo neigiamas. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad estrogenas gali būti apsauga nuo AL ir, remiantis šiuo pastebėjimu, pateikta tikimybė, kad jis gali turėti ir gydomąjį poveikį AL. Du klinikiniai tyrimai vertino Premarin® veiksmingumą sulėtinti pažinimo funkcijų blogėjimą moterims, sergančioms AL, bet duomenys buvo neigiami. Kadangi nė vienas iš šių preparatų neatitinka WFSBP darbo grupės nustatytų reikalavimų, jie nerekomenduotini gydymui.

Ateities vaistų kūrimas

Trijų pagrindinių priešdemencinių vaistų klasių nauji preparatai dar kuriami (pvz., ZT-1 kaip cholinesterazės inhibitorius, huperzinas A kaip cholinesterazės inhibitorius, fitofarmakonas MEM 1003 kaip NMDA – kanalų modulatorius). Atsižvelgiant į tai, kad mes nežinome šios ligos priežasties, daugelis kitų tyrimų atliekami hipotetiškai. Didelis dėmesys sutelktas į plokštelių kiekio sumažinimą galvos smegenyse, pvz., imunizuojant. Preparatai ir imunizacija buvo sukurti, siekiant išvalyti smegenis nuo plokštelių. Tačiau manoma, kad smegenys gali būti išvalytos nuo plokštelių, bet liga išlieka nepakitusi (Holmes ir kt., 2008). Naujų bandymų, kuriant priešdemencinius preparatus, apžvalga atlikta Riederer (2009). Iki šiol nė vienas iš tyrimų neįrodė potencialo išgydyti arba sustabdyti ligą. Taigi, nauji metodai turės pademonstruoti geresnį veiksmingumą arba bent mažesnę vaistų nepageidaujamų reiškinių skaičių.

Kuriant vaistus demencijai gydyti vadovautasi hipotezėmis apie demencijos priežastį. Siekiant paaiškinti visus pokyčius, kurių randasi sergant demencija, Hoyer grupė parengė integruotą teoriją (Hoyer, 2002; Salkovic-Petrisic ir kt., 2009). Hipotezės iškeltos pagal patologinius, biocheminius ir patofiziologinius pokyčius, rastus sergančiųjų demencija smegenyse. Šis modelis galėtų būti naudingas vaistų kūrimui.

Elgsenos sutrikimai sergant demencija

Sergant demencija, dažnai būna ir neuropsichiatriniai simptomų (Alzheimeris, 1906). Literatūroje šie simptomai priskiriami prie elgesio problemų arba elgesio bei psichologinių simptomų sergant demencija (BPSD) arba neuropsichiatriniais simptomams. Simptomų apžvalga pateikiama 9 lentelėje.

[Vairūs testai naudojami neuropsichiatriniais simptomams vertinti. Iš pradžių buvo sukurti ADAS-noncog (Rosen ir kt., 1984), Elgesio patologijos, sergant Alzheimerio liga, vertinimo skalė (BEHAVE-AD; Reisberg ir kt., 1987), Cohen-Mansfield ažitacijos aprašas (CMAI; Cohen-Mansfield, 1986;

9 lentelė. Neuropsichiatriniai simptomai sergant demencija (hiperaktyvumas, psichozė ir afektiniai simptomai įvardinami kaip sindromai ir atskirai pateikiami)

Ažitacija	Kliedesiai	Nenormalus elgesys
Agresija	Haliucinacijos	Žingsniavimas, klajojimas
Nesivaldymas	Naktinis sumišimas	Apetito pokyčiai
Dirglumas	Verksmingumas	Valgymo pokyčiai
Euforija	Įkyrus elgesys	Nebendradarbiavimas
Depresija	Neadekvatus elgesys	Elgesys pavojingas pačiam pacientui ir aplinkiniams
Nerimas	Apatija	Baimė pasilikti vienam
Fobijos (baimės)	Asmenybės sutrikimai	Seksualinio elgesio pokyčiai

Cohen-Mansfield ir Billig, 1986) ir Neuropsichiatrinis aprašas (NPI; Cummings ir kt., 1994). Naudojant daugelį naujų testų neįrodyta jų pranašumo prieš esamus testus ir skales. Šiuo metu skirtinguose tyrimuose naudojamos įvairios skalės. Simptomų spektras, kurį apima įvairūs testai, nesutampa. Be to, simptomų apibūdinimai skiriasi. Taigi, kai neuropsichiatriniai simptomai tiriami, ne visada galima palyginti rezultatus. Dažniausiai naujausiuose tyrimuose instrumentuotės buvo naudojamos ir rekomendacijos jų naudojimui yra paskelbtos (Gauthier ir kt., 2010).

Kitą etapą buvo bandyta rasti simptomų grupes, siekiant aprašyti specifinius sindromus. Kaip pavyzdys, naudojant instrumentuotes, buvo išskirti keturi sindromai (Aalten ir kt., 2007, 2008):

- hiperaktyvumas (sujaudinimas, agresija, nesivaldymas, dirglumas, nenormalus judesinis elgesys, euforija);
- afektiniai simptomai (depresija, nerimas);
- psichozė (kliedesiai, haliucinacijos);
- apatija (abejingumas, apetito ir valgymo sutrikimai).

Kai naudojamos labiau specifinės skalės, pvz., CMAI, galima pateikti išsamesnę diferenciaciją (Rabinowitz ir kt., 2005). Tačiau skirstymais sindromais gali suteikti daugiau praktinių rekomendacijų gydymo strategijoms.

Vertinant dažnumą ir išorinius simptomus, atlikti keli tyrimai. Jie parodė, kad dažnis ir simptomų sunkumas priklauso nuo simptomų pobūdžio, taip pat kaip nuo ligos stadijos (žr. apžvalgą: O'Connor ir kt., 2009 a, b; Gauthier ir kt., 2010).

Veiksniai, turintys įtakos neuropsichiatrinų simptomų (NPS) pasireiškimui

Ne visiems pacientams pasireiškia NPS ir tik dalis šių simptomų iš visų NPS turės įtakos konkrečiam pacientui. Be demenciją sukeliančios patologijos aptariami ir kiti priežastiniai veiksniai. Priešdemencinių preparatų veiksmingumas buvo aprašytas aukščiau. Tačiau NPS priežastiniai veiksniai iš dalies skiriasi nuo demencijos priežasčių. Taigi, jiems apibūdinti reikalingos charakteristikos.

Biologiniai veiksniai. Demencijos patologija paveikia visas smegenis. Skiriasi pažeidimų sritys tarp skirtingų demencijos tipų. Nepaisant to, visi simptomai gali pasireikšti bet kuriam demencijos tipui bet kuriuo laiko momentu. Biologiniu požiūriu buvo pateikta keletas susijusių simptomų ir biologinių pakeičių. Vėlgi, sindromai buvo matuoti keliais

skirtingais testais. Beje, nors ligos simptomai yra pavadinti vienodai, tai gali reikšti, kad skirtingą elgseną ir tyrimų rezultatus bus sudėtinga lyginti. Apžvelgtas galimas sąsajas tarp biologinių ir elgesio pokyčių galima rasti Gauthier ir kt. (2010). Iki šiol rezultatai išlieka skirtingi, todėl vieningos hipotezės nėra. Nepaneigta, kad pagrindinė patologija arba demencijos priežastis sąlygoja elgesio simptomų tipą. Tačiau, naudodami kitas skales nei NPI, nors ištirti demencijos potipio ir sunkumo poveikį, Thompson ir kt. (2010) nerado reikšmingų skirtumų tarp AL ir VD. Prieš elgesio simptomų gydymą vaistais, remiantis biologiniu požiūriu, turi būti atmetos kitos labai dažnos pablogėjimų priežastys.

Ligos ir vaistų nepageidaujami reiškiniai, kaip papildomi veiksniai. Somatinės ligos ir būklės, taip pat kaip vaistų somatinėms ligoms gydyti sukeltų nepageidaujamų reiškinų poveikis gali prisidėti prie elgsenos sutrikimų. Pavyzdžiui, gali būti plataus veikimo vaistų nepageidaujami anticholinerginiai poveikiai arba kortikosteroidų nepageidaujamas veikimas.

Psichosocialiniai veiksniai. Trys psichosocialinės teorijos apibūdina galimas NPS priežastis (Gauthier ir kt., 2010). Pirmoji teorija „Laipsniškas žemėjimo slenkstis“ nagrinėja neuronų praradimą sergant demencija. Pirmiausia prarandami inhibitoriniai neuronai ir tai sąlygoja sumažėjusį streso toleravimą.

Antroji teorija aprašo nepatenkintus poreikius, tokius kaip, alkis, troškulys arba dėmesio trūkumas, kaip NPS priežastis. Sveiki žmonės paprastai turi galimybę patenkinti savo poreikius. Sergant demencija ryšių praradimas galvos smegenyse gali sukliudyti suderinti suvokimą, jo interpretavimą ir būtina elgesį, norint pasiekti tikslą.

Elgesio teorija yra trečiosios galimos teorijos apie NPS aiškinimo pagrindas, pvz., riksmas kaip stimulus gali patraukti socialinį dėmesį. Tai veiktų kaip teigiamas pastiprinimas ir padidintų riksmo, kaip elgesio simptomo, tikimybę.

Aplinkos veiksniai. Aplinkos veiksniai taip pat gali turėti įtakos NPS tikimybei (tamsa, perkaitimas arba peršalimas, nemalonus kvapas, triukšmas).

NPS gydymas sergant demencija

Apibūdinant aplinkos gydymo įrodymus, kaip psichosocialinį gydymą, jie turi atitikti tas pačias metodologines taisykles kaip ir gydymo vaistais. Tačiau sunkių nepageidaujamų reiškinų nebuvimas gali sumažinti reikalavimus rekomendacijoms. Nepaisant to, keletas studijų tyrė šiuos aspektus (Livingston ir kt., 2005; O'Connor ir kt., 2009 a, b; Gauthier ir kt., 2010 m. apžvalgą). Šie vertinimai yra pagrindas padaryti išvadas.

Priežastinių veiksnių šalinimas. Pirmiausia modifikuojami priežastiniai veiksniai (žr. pirmiau) turi būti identifikuoti ir aptarti. Taigi, ligos būsena arba nepageidaujamas poveikis turi būti atmeti. Dažnai aplinkos veiksniai gali būti lengvai kintami. Tas pats gali būti sakyta apie tokius poreikius kaip alkis ir troškulys. Kitiems poreikiams, tokie kaip socialinio dėmesio siekimas prireikia labiau specifinės psichosocialinės intervencijos.

Psichosocialinė intervencija. Norėdami apibūdinti tolesnę procedūrą, nustačius demencijos diagnozę visi paciento globėjai turėtų susitikti su specialistu (socialiniu darbuotoju). Jiems turi būti pateikta visa būtina informacija. Be to, turėtų būti paaiškinta galima parama ir rekomenduota mokytis

slaugymo psichosocialinių veiksnių.

Gydymas vaistais. Tik tada, kai psichosocialinės intervencijos ir kitų rizikos veiksnių pašalinimas nepadeda, būtinas gydymas vaistais. Išimtyms gali būti, kai elgesys kelia pavojų, pvz., pavojinga agresija, ir gydymą vaistais gali tekti pradėti kartu su kitomis priemonėmis. Gydymas priešdemenciniais vaistais vertinamas kaip demencijos gydymo standartas. Anksčiau aprašyti vertinimai nusako priešdemencinių vaistų poveikį elgesiui. Šiam ir tolesniam medikamentiniam gydymui Gauthier ir kt. (2010) papildomai paskelbė „Pagrindinius dokumentus“.

Hiperaktyvumas. Gydyti hiperaktyvumui dažnai vartojami neuroleptikai. Gauti rezultatai, kuriais gali būti suprantami kaip užuomina skirti tokius preparatus, kaip risperidonas (Brodaty ir kt., 2003; Katz ir kt., 1999; De Deyn ir Rabheru; 1999; AL; PP; VD; mišriai demencijai) ir olanzapinas (Street ir kt., 2000; Clark ir kt., 2001; De Deyn ir kt., 2004 m.; Sink ir kt., 2005). Kai kuriose šalyse kvetiapienas yra dažnai vartojamas. Tačiau metodologinių problemų, tokių kaip, mažos studijų imtys riboja įrodymus apie kvetiapieno veiksmingumą (Tariot ir kt., 2006; Kurlan ir kt., 2007 m.; Rainer ir kt., 2007 m.; Zhong ir kt., 2007 m.; Paleacu ir kt., 2008 m.; Shotbolt ir kt., 2009, F lygio įrodymai). Nepageidaujamo neuroleptikų poveikio rizika yra panaši kaip ir kitų vaistų, vartojamų šiai indikacijai (Finkel ir kt., 2005). Nepaisant to, neuroleptikai sukelia didelį nepageidaujimų reiškinį poveikį, įskaitant ir mirtingumo dažnio padidėjimą (Haddad ir Dursun 2008; Schneider ir kt., 2006; Sultzer ir kt., 2008). Be to, gydymo neuroleptikais rezultatai dažnai yra naujas simptomas, sąlygojantis naujas neišspręstas problemas, tokių kaip, ekstrapiramidiniai sindromai, kritimai ir kaulų lūžiai (Haddad ir Sarma, 2007; Kamble ir kt., 2008; Liperoti ir kt., 2007).

Literatūroje plačiai aprašytas benzodiazepinų slopinamasis poveikis. Tačiau benzodiazepinų pusinės eliminacijos periodas prailgėja didėjant amžiui. Dažnos paradoksinės reakcijos, raumenų atpalaidavimas, kvėpavimo slopinimas ir potenciali priklausomybė riboja jų vartojimą hiperaktyvumui gydyti. Nutraukimo simptomai, įskaitant delyrą, yra dažni. Kaip pavyzdys, JAV nuo 1998 iki 2005 m. benzodiazepinai sukėlė 15,2 proc. vaistinių delyrų, kai prireikė hospitalizacijos (Lin ir kt., 2010). Griuvimai ir lūžiai dažnai siejosi su benzodiazepinų vartojimu. Litis neturi teigiamo poveikio AL (Hampel ir kt., 2009).

Antiepilepsinis gydymas valproatais yra neveiksmingas (Lonergan ir kt., 2004; Herrmann ir Lanctot, 2007), nors teigiamų rezultatų, tiriant peles, aprašoma (Qing ir kt., 2008). Kita vertus, karbamazepinas gali būti naudingas sergančiųjų demencija elgsenos sutrikimams gydyti (Herrmann ir Lanctot, 2007; Pinheiro ir kt., 2008; Warner ir kt., 2008). Rekomendacija remiasi keletu studijų Tariot grupėje. Pradėję nuo dviejų pacientų stebėsenos tyrimo su teigiamais rezultatais (Leibovici ir Tariot, 1988), tyrėjai pateikė preliminarinius rezultatus (Tariot ir kt., 1994), kurie buvo patvirtinti atsitiktinės atrankos klinikinio tyrimo (Tariot ir kt., 1998). Tolesnė analizė pateikė rezultatus po išvalymo periodo (Tariot ir kt., 1999). Tačiau karbamazepino šalutinių reiškinų spektras paskatino nutraukti stebėseną (10 lentelė) ir tirti galimas naujas veiksmingas medžiagas su mažesniu nepageidaujimų reiškinų skaičiumi, tokių kaip, eslicarbazepinas, kuris, tikimasi, bus vartojamas.

Afektiniai simptomai

Depresija, sergant demencija, buvo tirta keletu tyrimų. Fluoksetino ir sertralino studijos neįrodė šių vaistų veiksmingumo (Auchus ir Bissey-Black, 1997; Petracca ir kt., 2001; Magai ir kt., 2000; Rosenberg ir kt., 2010; Weintraub ir kt., 2010). Citalopramas yra veiksmingas (Nyth ir Gottfries, 1990; Nyth ir kt., 1992) ir jis rekomenduojamas Herrmann ir Lanctot peržiūroje (2007). Karlsson ir kt. (2000) užfiksavo panašų citalopramo ir mianserino veiksmingumą papildomuose tyrimuose. Trazodonas buvo tiriamas dviejų mokslininkų grupių. Lebert ir kt. nustatė trazodono veiksmingumą gydant sergančiųjų demencija elgsenos simptomus pilotiniame tyrime 1994 m. ir dvigubai aklame tyrime gydant FTD 2004 (Lebert ir kt., 1994, 2004). Sultzer ir kt. (1997) taip pat nustatė šių vaistų veiksmingumą dvigubai aklame tyrime, ir antrinėje analizėje jie teigė, kad trazodonas veiksmingas gydant lengvos depresijos simptomus ir ažiutuotą elgesį (Sultzer ir kt., 2001). Tačiau tam reikia tolesnių studijų.

Psichoze ir apatija

Psichozei gydyti dažniausiai įprastai vartojami neuroleptikai. Tačiau šių preparatų šalutinis poveikis reikalauja specifinio atsargumo (žr. Schneider ir kt., 2006; Gauthier ir kt., 2010). Cipramiliui kaip alternatyviam veiksmingam gydymui indikacija gali būti atrasta (Pollock ir kt., 2002, 2007). Apatijos gydymui vaistais jokių dvigubai aklų klinikinių tyrimų nerasta. Tačiau vienas atsitiktinės atrankos klinikinis tyrimas naudingas individualioje funkcinėje apmokymo programoje (Lam ir kt., 2010).

Išvados

Demencijos ligos – tai tarpdisciplininis iššūkis, kur psichiatrai ir neurologai turi vienodą svarbą neuropsichiatrijos centruose gydydami demenciją. Kelių lygmenų rekomendacijos atsižvelgia į šeimos gydytojų priežiūrą, taip pat ir specializuotų centrų reikalavimus demencijai gydyti. Daugeliu atvejų gydymas priešdemenciniais vaistais derinamas su nefarmakologiniais metodais gali gerokai suteikti naudos ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Deja, iki šiol demencijos negalima išgydyti arba sustabdyti. Kai neuropsichiatriniai simptomai išryškėja, psichosocialinės intervencijos yra pirmojo pasirinkimo gydymas. NPS gydymo vaistais veiksmingumo įrodymai yra riboti. Be to, dėl galimo šalutinio poveikio dažnai vaistų vartoti negalima.

ALZHEIMERIO LIGOS IR KITŲ SUTRIKIMŲ, SUSIJUSIŲ SU DEMENCIJOS SINDROMU, GYDYMO REKOMENDACIJOS

Duomenų analizė (žr. papildomas 1–10 lentelės (internete) ir 7 lentelę tekste, taip pat kaip ir Gauthier ir kt., 2010).

Priešdemencinių vaistų vartojimas

Prevencija. Jaunesniems nei 70 metų pacientams nėra duomenų, kad donepezilis, galantaminas, rivastigminas, memantinas ir ginkmedžio ekstraktas būtų veiksmingi prevencijai (**F lygis**). Vyresniems nei 70 metų pacientams pirmosios užuominos apie ginkmedžio ekstrakto veiksmingumą prevencijai rastos Andrieux ir kt. (EPIDOS, 2003). Viena studija, tyrusi ginkmedžio ekstraktą su perėjimo į demenciją žemu rodikliu abiejose grupėse ir nepakankamu vaistų vartojimu neįrodė preparato veiksmingumo (GEM; DeKosky

10 lentelė. Dažniausių nepageidaujamų reiškinių, vartojant farmakoterapiją sergančiųjų demencija elgesio sutrikimams gydyti, apžvalga

Bendrinis pavadinimas	Kontraindikacijos	Pykinimas/gastrointestininiai	Kardiovaskuliniai	Neurologiniai	K.iti
Citalopramas 10–20 mg, rytais	Vartojimas kartu su MAO-inhibitoriais arba pimozinu. Sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas	Pykinimas, vidurių užkietėjimas, apetito praradimas, viduriavimas, vėmimas, gastro-intestininiai sutrikimai, svorio netekimas, svorio praugis	Tachikardija, širdies plakimas	Nuovargis, nemiga, galvos skausmas, drebulys, burnos džūvimas, prakaitavimas, astenija, ažiacija, nerimastingumas, nervingumas, sumišimas, tremoras, dėmesio koncentracijos sutrikimas, skonio jausmo sutrikimas, perestezijos, ekstrapiramidiniai simptomai, regos sutrikimai, tinitas, žiovavimas, rinitas, niežulys, egzema, mialgia, artralgia, galvos svaigimas, apatija	Sumažėjęs libido, moterims orgazmo sutrikimai, impotencija, ejakuliacijos sutrikimai, ortostatinė hipotonija, šlapimo susilaikymas
Trazodonas 50 mg, nakčiai	Ūminė intoksikacija, kartu su hipnotikais, agalgetikais, psichotropais, karcinoidinis sindromas, alkoholinė intoksikacija, širdies aritmija, širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumas dekompensacijos stadija	Gastrointestininiai sutrikimai	Širdies aritmija, ortostatinė disreguliacija	Drebulys, nuovargis, galvos svaigimas, galvos skausmas, sumišimas, miego sutrikimai, ažiacija, regos sutrikimai	Nutraukimo sindromas
Risperidonas 0,25–2 mg, rytais	Hiperprolaktinemija nepriklausomai nuo vaisto suvartojimo laiko	Gastrointestininiai sutrikimai, svorio praugis	Hipotonija, ortostatinė disreguliacija, insultas	Epileptiforminių traukulių sukėlimas, ekstrapiramidiniai simptomai, sutrikusi eisena, kritimai	Mirtis
Olanzapinas 2,5 mg, rytais	Žinoma glaukomos rizika	Svorio praugis, metabolinis sindromas	QT tarpo pailgėjimas, ortostatinė hipotonija	Nuovargis, ekstrapiramidiniai simptomai, sutrikusi eisena, kritimai	Pneumonija, karščiavimas, letargija, eritema, regos haliucinacijos, šlapimo nelaikymas
Karbamazepinas 50–100 mg sulėtinto veikimo vartojant nakčiai	Hiperjautrumas tricikliams antidepresantams, kaulų čiulpu pažeidimai arba depresija, AV blokada, ūminė protarpinė porfirija, deriniai su MAO-inhibitoriais (14 dienų be MAO-inhibitorių prieš pradedant gydymą), deriniai su voriconazoliu (nėra gydomojo poveikio)	Nėra		Nuovargis	Pakitęs kraujo kūnelių kiekis, hiponatremija, enzymų kiekio padidėjimas, sąveika su daugeliu vaistų (mažėjanti koncentracija kraujyje ir padidėjusi nepageidaujamų reiškinių rizika)

ir kt., 2008). Antroji patvirtinanti studija šiuo metu įvertinta ir pirmieji teigiami tyrimų rezultatai pateikti (GUIDAGE; Vellas ir kt., 2006; Ipsen, 2010, **D lygis**). Apie kitus priešdemencinius vaistus ir kitų tipų demencijas abiejose amžiaus grupėse duomenų nėra (**F lygis**). Taigi, prevencijai priešdemenciniai preparatai iki šiol nerekomenduojami.

Prevencijos studijų, taip vadinamųjų MCI metodologiniai apribojimai neleidžia daryti išvadų apie prevencinį poveikį. Taigi, priešdemenciniai preparatai negali būti rekomenduojami esant MCI.

Gydymo indikacijos. AL arba VD, arba bet kokio kito tipo degeneracinei demencijai gydyti arba progresui sustabdyti jokių vaistų rekomenduoti negalima. Simptominiam AL gydymui donepezilis, galantaminas, memantinas, ginkmedžio ekstraktas, rivastigmine ribotą laiką daliai pacientų turi vidutinį poveikį (**B lygis**). Donepezilio, galantamino, rivastigmino poveikis geras, o memantinas ir ginkmedžio ekstraktas – sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių (**B lygis**). Simptominiam AL gydymui šie vaistai gali būti rekomenduojami (**3 laipsnis**). VD gydymui keletyje šalių priešdemenciniai preparatai nelicencijuoti. Tačiau mokslinių tyrimų duomenys tokie pat įtikinami, todėl priešdemenciniai preparatai turėtų būti rekomenduojami (**3 laipsnis**). Lewy kūnelių demencijai rivastigminas gali būti rekomenduojamas (**3 laipsnis**). Apie kitų vaistų vartojimą, gydant Lewy kūnelių demenciją ir priekinės skilties demenciją, duomenų mažai. Nepaisant to, gydymas priešdemenciniais vaistais turėtų būti kaip gydymo galimybė (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Metodologinis neatitikimas draudžia daryti sisteminės farmakoterapines rekomendacijas, susijusias su ligos sunkumo laipsniu (žr. ekskursą **F lygis**).

Vaistų pasirinkimas. Kiekviena medžiaga turi savo veiksmingumo spektrą ir savo nepageidaujamus reiškinius (žr. 7, 8 lenteles, **B lygis**). Kiekvienam pacientui vaisto pasirinkimą lemia individualus ligos simptomų spektras, nepageidaujamų reiškinių tikimybė ir ligos stadija (**C3 lygis, 4 laipsnis**).

Dozė. Gydymui rekomenduojamos šios tikslinės paros dozės: donepezilio 10 mg, galantamino 24 mg, rivastigmine 12 mg (rivastigmino pleistras 9,2), memantino 20 mg, ginkmedžio ekstrakto 240 mg (**3 laipsnis**). Šalutinis poveikis gali sutrukdyti vartoti rekomenduojamą dozę (**C3 lygis, 4 laipsnis**).

Poveikis. Visiems preparatams vidutinis pagerėjimas 6 mėn. laikotarpiu yra 2,3 balo ADAS-Cog skalėje (**B lygis**). Šis poveikis klasifikuojamas kaip vidutinis simptomų pagerėjimas daliai pacientų per ribotą laiką.

Gydymo pradžia ir pabaiga, priežiūra. Gydymas turėtų būti pradamas nustačius diagnozę ir aiškiai suformulavus gydymo tikslus (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Gydymo pabaiga turi priklausyti nuo individualaus sprendimo (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Jis turėtų būti nutraukiamas, jei atsiranda reikšmingų nepageidaujamų reiškinių arba gydymas nutraukiamas bendru paciento ir giminių/globėjų/teisinių atstovų sprendimu (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių pirmąsias šešias gydymo savaites arba pakoregavus dozę (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Paciento būklė turėtų būti dokumentuojama po 3–6 mėn. gydymo skiriant didžiausią toleruojamą rekomenduojamą dozę (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Esant bet kokiam reikšmingam paciento būklės blogėjimui, turi būti iš naujo kruopščiai įvertinama ligos diagnozė ir peržiūrimos galimos gretutinės ligos, bet ne iškart nutraukiami priešdemenciniai preparatai. Visi pacientai,

kuriems taikomas ilgalaikis gydymas, turėtų būti iš naujo įvertinami mažiausiai kas 6 mėn. (**C3 lygis, 4 laipsnis**).

Gydymas vaistų deriniais

Yra duomenų, kad gydymas skirtingo veikimo vaistų deriniais gali turėti sinergistinį poveikį (**C lygis**). Tačiau gydymas deriniais turi būti viena iš gydymo galimybių (**C3 lygis, 4 laipsnis**).

Papildomos rekomendacijos: kraujagyslinė demencija

VD rizikos veiksniai yra padidėjęs kraujospūdis, širdies sutrikimai, hematokrito rodiklis daugiau 45 proc. ir cukrinis diabetas, kuris yra ir insulto rizikos veiksnys. Akivaizdu, kad kraujagyslių liga arba insultas sąlygoja demencijos vystymąsi, todėl pirminės ir antrinės smegenų kraujagyslių ligos prevencija gali būti vertinama kaip pagrįsta terapija (Qizilbash, 2002, **4 laipsnis**). Perspektyviausias požiūris į VD yra antrinė smegenų kraujagyslių ligos prevencija bei simptomų valdymas (**4 laipsnis**). Yra įrodymų, jog aspirinas padeda pacientams išvengti insulto, tačiau nėra insulto prevencijos tyrimų, atliktų su pacientais, sirgusiais VD (Rands ir kt., 2004). Nėra atsitiktinės atrankos kontroliuojamųjų tyrimų, vertinančių kraujospūdžio mažinimą esant nustatyta VD diagnozei (**F lygis**).

ELGESIO BEI PSICHOLOGINIŲ PROBLEMŲ VALDYMAS SERGANT ALZHEIMERIO LIGA IR KITAIS SU DEMENCIJA SUSIJUSIAIS SUTRIKIMAIS

Šiose rekomendacijose daroma prielaida, kad gydymas priešdemenciniais vaistais yra taikomas, kaip rekomenduojama (**3 laipsnis**, žr. anksčiau).

Kai, sergant Alzheimerio liga, būna tokių elgesio sutrikimų, kaip hiperaktyvumas arba depresinė nuotaika, visos kitos įmanomos priežastys turi būti atmetos (kitos ligos, fiziologiniai poreikiai, pvz., alkis ir troškulys, tokios psichologinės problemos, pvz., dėmesio trūkumas, aplinkos veiksniai – temperatūros ir kvapų poveikis, **3 laipsnis**). Viena iš gydymo alternatyvų yra priežastinių veiksmų šalinimas ir psichosocialinės intervencijos (**3 laipsnis**).

Kai visi bandymai nesėkmingi, gydymas vaistais bus vienintelis likęs pasirinkimas (**C3 lygis, 4 laipsnis**). Tačiau pakankamai didelis dažnis sunkių nepageidaujamų reiškinių gali riboti vaistų vartojimą (**A lygis, 1 laipsnis**). Tai reiškia, kad hiperaktyvumo sindromui gydyti šie vaistai gali būti vėliausias pasirinkimas, o jei atsiranda nepageidaujamų reiškinių, tada vaistų dozės turi būti kuo mažesnės, o gydymo trukmė kiek įmanoma trumpesnė (**C3 lygis, 4 laipsnis**): risperidonas, olanzapinas, kvetiapinas, aripiprazolis, citalopramas, trazodonas ir karbamazepinas. Taigi, hiperaktyvumo sindromas, įskaitant riksmus ir agresiją, dažnai pasireiškia kartu su nepakankamu atsaku į gydymą (**C3 lygis**). Valproinės rūgšties, ličio nereikėtų duoti (**E lygis**). Nėra atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, įrodančių, kad antidepresantai negydo depresijos, jei pacientas serga demencija (**5 laipsnis**). Gydant psichozę, galioja tie patys apribojimai kaip ir hiperaktyvumui. Dėl apatijos gydymo jokių duomenų nėra (**F lygis**).

BENDRIEJI DEMENCIJOS GYDYMO/VALDYMO PRINCIPAI

Už gydymą ir priežiūrą atsakingas gydytojas turi sudaryti pacientui reguliarių vizitų tvarkaraštį (Amerikos psichiatru

asociacija, 2002; Rosen ir kt., 2002). Sistemingai planuojamų tolesnių vizitų tikslai (Waldemar ir kt., 2000):

- Užtikrinti gretutinių būklių arba pirminio demencijos sutrikimo komplikacijų atpažinimą ir tinkamą gydymą.
- Įvertinti pažinimo funkcijų, emocinius ir elgesio sutrikimo simptomus.
- Įvertinti gydymo indikacijas ir stebėti farmakologinių ir nefarmakologinių priemonių poveikį.
- Įvertinti slaugytojų krūvį ir poreikius.
- Įvertinti priežiūros ir paramos resursus.
- Teikti nuolatinės konsultacijas ir rekomendacijas pacientams ir globėjams sveikatos ir psichologiniais klausimais.
- Valdyti atitinkamas slaugytojos intervencijas.

Svarbu laikytis teisinių reikalavimų gaunant informuotą sutikimą vaistams skirti. Asmenys, sergantys demencija, negali duoti informuoto sutikimo. Pagal įgaliojimą sutikimą reikėtų gauti iš sergančiųjų šeimos slaugytojo arba kito asmens, kaip reikalauja vietos teisės aktai. Dar iškyla eilė klausimų, tiesiogiai susijusių su praktinėmis rekomendacijomis, tačiau jie kol kas neišspręsti dėl įrodymų trūkumo.

PADĖKA

Autoriai dėkoja Martin Rossor už sumanią redakcinę paramą.

INTERESŲ DEKLARACIJA

Prof. Dr. Ralf Ihl per pastaruosius trejus metus gavo dotacijas/paramą moksliniams tyrinėjimams arba dalyvavo kaip konsultantas, lektorius arba konsultacinėje valdyboje, arba gavo autorinius honorarus iš APK, Austroplant, BDI, Beltz Test, BOD, Caritas Siegen, Double Helix Development, Eisai, Friedrichverlag, GE Healthcare, Hogrefe, IFE, Janssen, KDA, Landesinitiative Demenz Service NRW, LVR Düren, Lundbeck, Medical Tribune, Med. Komm., Novartis, Pfizer, Pfrimmer Nutritia, Pierrel, Schwabe, Thieme, Urban & Vogel, Westermayer.

Prof. Dr. Moeller gavo dotacijas arba yra konsultantas arba spikeris AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Schwabe, Sepracor, Servier ir Wyeth atstovybėse.

Prof. Dr. Lon Schneider, Prof. Dr. Bengt Winblad, Prof. Dr. Alistair Burns ir Prof. Dr. Lutz Frolich pajamų nedeklaravo.

Vertė gyd. Vesta Steiblienė

LITERATŪRA

1. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:457–463.
2. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:1–8.
3. ADAPT Research Group, Martin BK, Szekeley C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008;65:896–905.
4. ADAPT Research Group, Meinert CL, McCaffrey LD, Breitner JC. Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial: design, methods, and baseline results. *Alzheimers Dement* 2009;5:93–104.
5. Altmann DG. The scandal of poor medical research. *Br Med* 1994;308:283–284.
6. Alzheimer A. Ueber einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozess der Hirnrinde. *Neurol Centralblatt* 1906;25:1134.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. rev. DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
10. American Psychiatric Association. Practice guideline development process. In: American Psychiatric Association, editors. Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2002. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2002, pp. 857–863.
11. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, et al. Annual rate and predictor of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:87–93 (Epub 14 April 2004).
12. Andrieu S, Gillette S, Amouyal K, Nourhashemi F, Reynish E, Ousset PJ, et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:372–377.
13. Anonymous. The International Classification of Diseases. 9th rev. Clinical modification: ICD-9-CM. 3rd ed. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1989.
14. Arnżáiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, Tangalos EG, Wahlund LO, Winblad B, Petersen RC. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1275–1280.
15. Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:591–593.
16. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007;11:471–479. Corrected and republished in: *J Alzheimers Dis* 2008;13:97–107.
17. Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moeller HJ. How to grade categories of evidence. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2008a;9:242–247.
18. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moeller HJ, WFSBP Task Force on Treatment of Obsessive-Compulsive Post-Traumatic Stress Disorder Guidelines. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders. 1st rev. *World J Biol Psychiatry* 2008b;9:248–312.
19. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:69–86.
20. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;15:CD001191.
21. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003;34:2323–2330.
22. Blessed G, Black SE, Butler T, Kay DV. The diagnosis of dementia in the elderly. A comparison of CAMCOG (the cognitive section of CAMDEX) the AGECAT program, DSM-III, the Mini-Mental State Examination and some short rating scales. *Br J Psychiatry* 1991;159:193–198.
23. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134–143.
24. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:120–132.
25. Broich K. Outcome measures in clinical trials on medicinal products for the treatment of dementia: a European regulatory perspective. *Int Psychogeriatr* 2007;19:509–524 (Epub 16 April 2007).
26. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer-ers Dement* 2007;3:186–191.
27. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1317–1327.
28. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:237–244.
29. Burns A, Yeates A, Akintade L, Del Valle M, Zhang RY, Schwam EM, et al. Defining treatment response to donepezil in Alzheimer's disease: responder analysis of patient-level data from randomized, placebo-controlled studies. *Drugs Aging* 2008;25:707–714.
30. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39–47.
31. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006;67:2176–2185.
32. Choi SH, Lee BH, Kim S, Hahn DS, Jeong JH, Yoon SJ, et al. Interchanging scores between clinical dementia rating scale and global deterioration scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:98–105.
33. Clark SM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, et al. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56: 857–862.
34. Clark WS, Street JS, Feldman PD, Breier A. The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34–40.

35. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001;5:1–137.
36. Corey-Bloom JR, Anand JV, Veach J for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl-cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55–65.
37. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:711–721.
38. Cohen-Mansfield J. Agitated behaviors in the elderly. II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:722–727.
39. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–2314.
40. 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. *Am J Psychiatry* 2004;161:532–538.
41. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57–63.
42. Dantoin T, Auriaucombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2006;60:110–118.
43. De Deyn PP, Rabheru K. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946–955.
44. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, et al. 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;19:115–126.
45. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2008;300:2253–2262.
46. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: Psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:170–180.
47. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steinhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *New Engl J Med* 1997;337:1667–674.
48. 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;359:1283–1290.
49. European Medicine Evaluation Agency (EMA). Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. London: EMA; 1997.
50. Fergusson D, Aaron SD, Guyatt G, Hébert P. Post-randomisation exclusions: the intention to treat principle and excluding patients from analysis. *Br Med J* 2002;325:652–654.
51. Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gatz G, Tennigkeit F, et al. Treatment effects of memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. 2009. *Alzheimers Dement* 2009;5:369–374.
52. Finkel S, Kozma C, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O, et al. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr* 2005;17:617–629.
53. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006–1009.
54. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198.
55. Food and Drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting, July 7, 1989. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service. 1989, pp. 227.
56. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67–77.
57. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, Wiederholt W, Masliah E, Terry R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888–895.
58. Gauthier S, Lof H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:537–545.
59. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P. Donepezil MSAD Study Investigators' Group. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002a;18: 347–354.
60. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002b;14:389–404.
61. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010;22:346–372.
62. Geslani DM, Tierney MC, Herrmann N, Szalai JP. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:383–389.
63. Gilstad JR, Finucane TE. Results, rhetoric, and randomized trials: the case of donepezil. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1556–1562.
64. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997;349:1793–1796.
65. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, McDowell I, Eastwood R, Gauthier S. Standardization of the diagnosis of dementia in the Canadian Study of Health and Aging. *Neuroepidemiology* 1996;15:246–256.
66. Guermazi A, Mieux Y, Rovira-Canellas A, Suhj J, Pauls J, Lopez R, et al. Neuroanatomical findings in vascular dementia. *Neuroradiology* 2007;49:1–22.
67. Gutzmann H, Kuhl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: Results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:12–18.
68. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632–637.
69. Haddad PM, Dursun SM. Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(Suppl 1):15–26.
70. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911–913.
71. Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:922–931.
72. Herrmann N, Lancot KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23: 116–119.
73. Herrmann N, Lancot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007;52:630–646.
74. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999;174:45–50.
75. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008;372(9634):216–223.
76. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, et al. CONSORT for reporting randomised trials in journal and conference abstracts. *Lancet* 2008;371:281–283.
77. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm* 2002;109:991–1002.
78. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010;120:287–96.
79. Ihl R, Biesenbach A, Brieber S, Grass-Kapanke B, Salamon T. A head-to-head comparison of the sensitivity of two screening tests for dementia Mini-Mental-State-Examination (MMSE) and the Test for the Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression (TE4D). *Psychogeriatr Pol* 2005;2:263–272.
80. Ihl R, Frölich L, Dierks T, Martin EM, Maurer K. Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 1992;44:93–106.
81. Ihl R, Frölich L, Dierks T, Maurer K. Influence of physostigmine on cognitive processing of the brain. In: Basar E, Bullock TH, editors. *Brain dynamics progress and perspectives*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1989, pp. 429–535.
82. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric symptoms are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (Egb 761®) treatment of dementia with neuropsychiatric features. Retrospective data analyses of a randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2010;299:184–187.
83. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia with neuropsychiatric features. A randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:1–10.
84. Ioannidis JP, Lau J. Improving safety reporting from randomised trials. *Drug Saf* 2002;25:77–84.
85. Ipsen. Press release 23 June 2010 (<http://www.medicalnew-stoday.com/articles/192581.php>).
86. IQWiG. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05–19A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); February 2007.
87. IQWiG. Ginkgohaltige Präparate bei der Alzheimerdemenz Abschlussbericht A05–19B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); September 2008.
88. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
89. Kaiser A, Gusner-Pfeiffer R, Griesenberger H, Iglseider B. Mini-Mental-State – Screening instrument with variations. *Z Gerontopsychiatr Psychother* 2009;22:11–16.
90. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6:187–197.
91. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract Egb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:47–56.
92. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simányi M, Taal M, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:295–305.
93. Kasper S, Schubert H. [Ginkgo biloba extract Egb 761 in the treatment of dementia: evidence of efficacy and tolerability]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009;77:494–506 (Epub 20 July 2009).
94. Katona C, Chiu E, Adelman S, Baloyannis S, Camus V, Firmino H, et al. World psychiatric association section of old age psychiatry consensus statement on ethics and capacity in older people with mental disorders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:1319–1324.
95. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107–115.
96. Kornhuber J, Schmidtke K, Frölich L, Pernecky R, Wolf S, Hampel H, et al. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: design and cohort baseline characteristics of the German Dementia Competence Network. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:404–417 (Epub 1 April 2009).
97. Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160: 2003–2011.
98. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L, Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;24(68): 1356–1363.
99. Lam LC, Lui VW, Luk DN, Chau R, So C, Poon V, et al. Effectiveness of an individualized functional training program on affective disturbances and functional skills in mild and moderate dementia – a randomized control trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:133–141.
100. Lasagna L. Balancing risks versus benefits in drug therapy decisions. *Clin Ther* 1998;20(Suppl C):C72–79.
101. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26 week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:230–237.

102. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *J Am Med Assoc* 1997;16:1327–1332.
103. Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of anti-dementia drugs First draft. Rockville, MD: US Food and Drug Administration (available: <http://rain.he.net/~harmon2/guide-lines/usa.pdf>); 1990.
104. Leber P. Slowing the progression of Alzheimer disease: methodologic issues. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 5):S10–21, discussion S37–39, S10–21.
105. Lebert F, Stekke W, Hasenbroeck C, Pasquier F. Fronto-temporal dementia: a randomised, controlled trial with trazo-done *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–359.
106. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazo-done in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994;55:536–538.
107. Leibovici A, Tariot PN. Carbamazepine treatment of agitation associated with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988;1:110–112.
108. Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:564–569.
109. Lin RY, Heacock LC, Fogel JF. Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998 – 2005: an analysis of the national inpatient sample. *Drugs Aging* 2010;27:51–61.
110. Liperoti R, Onder G, Lapane KL, Mor V, Friedman JH, Bernabei R, et al. Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:929–934.
111. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG, Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1996–2021.
112. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Bretelet MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
113. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley; 2004.
114. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66–74.
115. Mayeux R, Sano M. Drug therapy: Treatment of Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 1999;341:1670–1679.
116. McKeith IG, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P. Neu-roleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 2005;305:673–678.
117. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–2036.
118. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
119. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657–662.
120. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. "312" Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481–88.
121. Möller HJ, Hampel H, Hegerl U, Schmitt W, Walter K. Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of a physostigmine patch in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Pharmacopsychiatri* 1999;32:99–106.
122. Möller HJ, Maier W. [Problems of evidence-based medicine in psychopharmacotherapy: problems of evidence grading and of the evidence basis for complex clinical decision making]. *Nervenarzt* 2007;78:1014–1027.
123. Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17–22.
124. Napryeyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 2007;57:4–11.
125. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546–1554.
126. Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:597–604.
127. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:78–87.
128. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
129. 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 Psychiatr Scand* 1992;86:138–145.
130. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psycho-social treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009a;21:225–240.
131. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psycho-social treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009b;21:241–51.
132. Oremus M, Wolfson C, Perrault A, Demers L, Momoli F, Moride Y. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:232–236.
133. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834–1839.
134. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. (<http://www.cebm.net>) original work of Phillips B, Ball C, Sackett D, Bad-enoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M, 1998, updated by Howick J, March 2009.
135. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:393–00.
136. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704–715.
137. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2001;5:93–101.
138. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–194.
139. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tan-gelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):65–69.
140. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133–1142.
141. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fl uoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233–240.
142. Pinheiro D. [Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)]. *Encephale* 2008;34:409–15.
143. Pocock SJ, Abdalla M. The hope and the hazards of using compliance data in randomized controlled trials. *Stat Med* 1998;17:303–317.
144. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. Comparison of citalopram, perphena-zine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460–465.
145. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942–952.
146. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83–89.
147. Prvulovic D, Hampel H, Pantel J, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:345–354.
148. Qing H, He G, Ly PT, Fox CJ, Staufenbiel M, Cai F, et al. Valproic acid inhibits Abeta production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med* 2008;205:2781–2789.
149. Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, et al. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002.
150. Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;11:991–998.
151. Rainer M, Haushofer M, Pfohl H, Struhal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry* 2007;22:395–403.
152. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia (Cochrane review): In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley; 2004.
153. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261–2268.
154. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):9–15.
155. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine Study Group Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003;348:1333–1341.
156. Riederer P. Endbericht zum Projekt Medikamentenentwicklung für Demenzen in Deutschland (MED-D). GESENT. Würzburg; 2009. Available via internet: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/cdn_151/nn_1168300/SharedDocs/Publikationen/DE/Forschungsberichte/Medikamentenentwicklung-fuer-Demenzen.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Medikamentenentwicklung-fuer-Demenzen.pdf
157. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37–42.
158. Rockwood K, Joffres C. Improving clinical descriptions to understand the effects of dementia treatment: Consensus recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1006–1011.
159. Rockwood K, MacKnight C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology* 2001;20:51–56.
160. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50:136–145.
161. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–260.
162. Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010;41:1213–1221 (Epub 15 April 2010).
163. Rosen CS, Chow HC, Greenbaum MA, Finney JF, Moos RH, Sheikh JI, et al. How well are clinicians following dementia practice guidelines? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:15–23.
164. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356–1364.
165. Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu Rev Psychol* 2001;52:59–82.
166. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18: 136–145.
167. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *Br Med J* 1999;318(7184):633–638.
168. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neuro-physiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2007;83:375–400.
169. S3-Guideline. "Dementia" (S3-Leitlinie "Demenzen") of the Association of Scientific Medical

- Societes in Germany (AWMF), November 2009. (<http://leitlinien.net/>).
170. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Grünblatt E, Riederer P, Hoyer S. Modeling sporadic Alzheimer's disease: The Insulin Resistant Brain State Generates Multiple Long-Term Morphological Abnormalities Inclusive Hyperphosphorylated Tau Protein and Amyloid-beta. *A Synthesis. J Alzheimer Dis* 2009;18:1184.
 171. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:541-551.
 172. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2006;355:1525-1538.
 173. Schroder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm Suppl* 1998;54:51-59.
 174. Schroter S, Black N, Evans S, Godlee F, Osorio L, Smith R. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med* 2008;101: 507-514.
 175. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1852-1856.
 176. Sholtbalt P, Samuel M, Fox C, David AS. A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:327-332.
 177. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *J Am Med Assoc* 2005;293:596-608.
 178. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994;151:390-396.
 179. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-976.
 180. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:60-69.
 181. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1294-1300.
 182. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;165:844-854.
 183. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, Podgorski CA, Cox C, Asnis J, et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1160-1166.
 184. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
 185. Tariot PN, Jakimovich LJ, Erb R, Cox C, Lanning B, Irvine C, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia *J Clin Psychiatry* 1999;60:684-689.
 186. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
 187. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, et al. A randomised, 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;49:1590-1599.
 188. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *J Am Med Assoc* 2004;291:317-324.
 189. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:767-776.
 190. Thompson C, Brodaty H, Trollor J, Sachdev P. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *Int Psychogeriatr* 2010;22:300-305.
 191. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zoritto ML, Snow WG, Reid DW, et al. The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology* 1988;38:359-364.
 192. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:169-177.
 193. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E, for the Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:136-143.
 194. Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ, Ouzid M, Mathieux-Fortunet H, for the GuidAge Study Group. The GuidAge study Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of Egb 761® for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006;67:S6-11.
 195. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe European Federation of Neurological Societies Scientist Panel on Dementia. *Eur J Neurol* 2000;7:133-144.
 196. Wang BS, Wang H, Song YY, Qi H, Rong ZX, Wang BS, et al. Effectiveness of standardized ginkgo biloba extract on cognitive symptoms of dementia with a six-month treatment: a bivariate random effect meta-analysis *Pharmacopsychiatry* 2010;43:86-91.
 197. Warner J, Butler R, Wuntakal B. Dementia. In: *BMJ Clinical Evidence Handbook*. London: BMJ; 2008.
 198. Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:332-340.
 199. Wells G, Shukla VK, Bai A, Milne S. Review of quality assessment instruments for randomized controlled trials. *Canadian Cochrane Symposium*, Edmonton, AB, Canada; 2008.
 200. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrera R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, et al. Effects of Rivastigmine on cognitive function in Dementia with Lewy Bodies: A randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183-192.
 201. Whitehouse PJ, Kittner B, Roessner M, Rossor M, Sano M, Thal L, et al. Clinical trial designs for demonstrating disease-course-altering effects in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:281-294.
 202. White N, Scott A, Woods RT, Wenger GC, Keady JD, Devakumar M. The limited utility of the Mini-Mental State Examination in screening people over the age of 75 years for dementia in primary care. *Br J Gen Pract* 2002;52:1002-1003.
 203. Wilcock GK, Ashworth DL, Langfield JA, Smith PM. Detecting patients with Alzheimer's disease suitable for drug treatment: comparison of three methods of assessment. *Br J Gen Pract* 1994;44:30-33.
 204. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffer A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297-305.
 205. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Multicentre randomised controlled trial. *Galantamine International-1 Study Group. Br Med J* 2000;321:1445-1449.
 206. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479-86.
 207. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grünblatt E, Hock C, Scheltens P, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry* 2005;6:69-84.
 208. Wimo A, Winblad B, Stoffer A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21:327-340.
 209. Winblad B, Engedal K, Soinen H, Wirth Y, Möbius HJ. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
 210. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256: 240-246.
 211. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RP, Jonker C, Van Eijk JT. Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:101-108.
 212. World Health Organization. The tenth revision of the International Classification of Diseases and relative health problems (ICD-10). Geneva: WHO; 1992.
 213. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov C, Schlaefke S, Hoerr R, for the GINDON Study Group. Ginkgo biloba extract Egb 761® donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009;13:183-190.
 214. Zhong KX, Tariot PN, Mintzer J, Minkwitz MC, Devine NA. Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Curr Alzheimer Res* 2007;4:81-93.
 215. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *Br Med J* 2008;337:2390.