

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
ДЕМЕНЦІЙ ТА ЛЕГКИХ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Маньковський Дмитро Станіславович	завідувач відділення кардіоневрології ДУ «Інститут серця МОЗ України», член групи експертів МОЗ України за напрямком «Неврологічна та нейрохірургічна допомога», заступник голови групи з клінічних питань;
Демченко Аліна Вікторівна	заступник директора з організаційно-методичної роботи навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету;
Дельва Михайло Юрійович	професор, завідувач кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету;
Марута Наталія Олександрівна	заступник директора з наукової роботи, завідувач відділу пограничної психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Маркова Маріанна Владиславівна	завідувач кафедри сексології, психотерапії та медичної психології Харківського національного медичного університету;
Московко Геннадій Сергійович	завідувач кафедри неврології та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова»;
Мангубі Вадим Олександрович	завідувач психіатричним відділенням первинного психотичного епізоду з палатами для дітей комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3» (за згодою);
Міщенко Владислав Миколайович	завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології імені П.В. Волошина Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Негрич Тетяна Іванівна	завідувач кафедри неврології державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університету імені Данила Галицького», член групи експертів МОЗ України за напрямком «Неврологічна та нейрохірургічна допомога»;
Прокопів Марія Мирославівна	завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця;
Рахман Людмила Володимирівна	професор кафедри психіатрії, психології та сексології державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університету імені Данила Галицького»;
Хімійон Людмила Вікторівна	завідувач кафедри терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна заступник директора - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з офіційного сайту Міністерства охорони здоров'я України (<http://www.moz.gov.ua>) та з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Мельник Володимир Степанович	професор кафедри неврології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, д.мед.н.;
Огоренко Вікторія Вікторівна	завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Шкробот Світлана Іванівна	завідувачка кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2030 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
Скорочення	9
Передмова мультидисциплінарної робочої групи	12
1. Сфера застосування та призначення	13
1.1 Мета та питання	13
1.2 Сфера застосування	14
1.3 Цільова група пацієнтів	14
1.4 Користувачі настанови	14
1.5 Звіт про рекомендації	15
1.6 Методологічні принципи	15
1.6.1 Систематичне дослідження та відбір доказів	15
1.6.2 Критична оцінка доказів і класифікація рекомендацій	16
1.6.3 Пошук структурованого консенсусу та визначення сили консенсусу	17
2. Інформована згода, здатність дати згоду та інформація для людей з деменцією	18
2.1 Правові вимоги	19
2.1.1 Уточнення.....	19
2.1.1.1 Зміст інформації.....	19
2.1.1.2 Час надання інформації та прийняття рішення	20
2.1.1.3 Форма інформації.....	20
2.1.1.4 Інформування особи	21
2.1.1.5 Документування інформації	21
2.1.2 Додаткові вимоги до інформації	22
2.1.2.1 Інформація про обставини, що стосуються терапії	22
2.1.2.2 Економічна інформація про витрати, які ви повинні понести	22
2.1.3 Згода	23
2.1.3.1 Оголошення та відкликання	23
2.1.3.2 Наявність дієздатності	23
2.1.3.3 Добровільна згода	23
2.1.4 Згода в екстрених випадках.....	23
2.1.5 Нездатність дати згоду та побічна згода.....	24
2.1.5.1 Порядок дій у разі неможливості дати згоду	24
2.1.5.2 Заповіт (розпорядження пацієнта)	25

2.1.5.2.1 Ефективність	25
2.1.5.2.2 Застосовність	25
2.1.5.2.3 Впевненість	25
2.1.5.3 Представники пацієнтів	26
2.1.5.3.1 Довіреність представника пацієнта	27
2.1.5.3.2 Обговорення та прийняття рішення з представником пацієнта	27
2.1.5.3.3 Розбіжності з представниками пацієнтів	28
2.1.5.3.4 Призначення керівника	28
2.1.5.3.5 Пояснення та інформація для пацієнта та представника	28
2.1.5.3.6 Заходи проти природної волі пацієнта	29
2.1.5.3.7 Визначення презумпованої волі	29
2.1.6 Згода в особливих випадках	30
2.1.6.1 Генетичні дослідження	30
2.1.6.2 Постанова про клінічні дослідження та дослідження	31
2.2 Перевірка та підтримка здатності до надання згоди	32
2.3 Придатність до водіння з деменцією або легким когнітивним розладом	49
2.3.1 Діагностика придатності до водіння	51
3. Діагностика	53
3.1 Загальні рекомендації з діагностики	53
3.2 Виявлення деменції	58
3.3 Нейропсихологічна діагностика	66
3.4 Діагностика крові та ліквору	73
3.4.1 Діагностика крові	73
3.4.2 Діагностика ліквору	74
3.1.1.1 Біомаркери СМР для ХА	75
3.5 Структурне зображення	86
3.6 Молекулярна візуалізація	99
3.6.1 Позитронно-емісійна томографія флуородеоксиглюкози [18F] (ФДГ-ПЕТ), однофотонна емісійна КТ гексаметилпропіленаміноксиму (НМРАО-ОФЕКТ)	99
3.6.2 [18F] ПЕТ-зображення амілоїду	107
3.6.3 Сцинтиграфія з мета-йодбензилгуанідіном (MIBG) та ОФЕКТ транспортера дофаміну	116
3.7 Електроенцефалографія (ЕЕГ)	118

3.8 Генетична діагностика	121
4. Лікування	125
4.1 Лікування деменції	131
4.1.1 Психосоціальне, нефармакологічне лікування деменції.....	131
4.1.1.1 Психосоціальне, нефармакологічне лікування когнітивних функцій	131
4.1.1.1.1 Когнітивні процедури	131
4.1.1.1.2 Когнітивне навчання при ЛКР.....	139
4.1.1.1.3 Фізична активація	141
4.1.1.1.4 Покращення когнітивних здібностей у людей з ЛКР та виявлення біомаркерів ХА за допомогою нефармакологічних методів.....	142
4.1.1.2 Нефармакологічне лікування деменції (для покращення повсякденної діяльності).....	146
4.1.2 Фармакотерапія деменції.....	148
4.1.2.1 Фармакотерапія деменції легкого та помірного ступеня при ХА	148
4.1.2.2 Фармакотерапія помірної та тяжкої деменції при ХА	152
4.1.2.3 Комбіновані методи лікування деменції.....	156
4.1.2.4 Тривалість фармакотерапії проти деменції	157
4.1.2.5 Фармакотерапія судинної деменції	159
4.1.2.6 Гінкго білоба в лікуванні деменції.....	160
4.1.2.7 Фармакотерапія деменції при хворобі Паркінсона	162
4.1.2.8 Фармакотерапія деменції з тільцями Леві	164
4.1.2.9 Фармакотерапія лобово-скроневої деменції.....	166
4.1.2.10 Фармакотерапія при ЛКР.....	166
4.2 Лікування психологічних та поведінкових симптомів	167
4.2.1 Нефармакологічне лікування поведінкових симптомів	168
4.2.1.1 Депресія	168
4.2.1.2 Страх.....	173
4.2.1.3 Галюцинації.....	173
4.2.1.4 Психоз.....	174
4.2.1.5 Ажитация/агресія	174
4.2.1.6 Апатія.....	176
4.2.1.7 Неадекватна поведінка/розгальмування	176
4.2.1.8 Розлади сну.....	176

4.2.1.9 Блукання	177
4.2.1.10 Фольклоризації, вигуки.....	177
4.2.1.11 Захисна поведінка	177
4.2.1.12 Прийом їжі.....	177
4.2.1.13 Нефармакологічна терапія поведінкових симптомів ЛКР	177
4.2.2 Застосування технічних засобів/девайсів	180
4.2.3 Медикаментозне лікування поведінкових симптомів.....	183
4.2.3.1 Депресія	185
4.2.3.3 Страх.....	187
4.2.3.4 Психотичні симптоми (маячіння, галюцинації)	188
4.2.3.4.1 Лікування психотичних симптомів при деменції з хворобою Паркінсона або при деменції з тількими Леві.....	191
4.2.3.5 Схвильована поведінка та агресивність.....	193
4.2.3.5.1 Сильне збудження та агресія	196
4.2.3.5.2 Припинення прийому нейролептиків.....	197
4.2.3.6 Апатія.....	198
4.2.3.7 Неадекватна поведінка/розгальмування	200
4.2.3.8 Розлади сну, порушення ритму день/ніч.....	201
4.2.3.9 Блукання	203
4.2.3.10 Вокалізація, стереотипії.....	203
4.2.3.11 Захисна поведінка	204
4.2.3.12 Розлади апетиту та харчування	204
4.2.3.13 Епілептичні напади	205
4.3 Втручання для зменшення навантаження на родичів	206
5. Геріатрична допомога.....	209
5.1.1 Геріатрична оцінка.....	209
5.1.2 Визначення поліморбідності	211
5.1.3 Оцінка поліпрагмації.....	212
5.1.4 Виявлення болю	214
5.1.4.1 Виявлення болю професійними опікунами	214
5.1.4.2 Виявлення болю особами, які здійснюють догляд за хворими.....	215
5.1.4.3 Лікування занепокоєння знеболюючими лікарськими засобами	215
5.1.5 Запобігання падінням	216

5.1.6 Корекція нетримання сечі.....	218
5.1.7 Лікування дисфагії.....	220
5.1.7.1 Харчування за допомогою черезшкірної ендоскопічної перкутанної гастростоми (ЧПГ)	220
5.1.8 Лікування гіпотрофії.....	223
6. Профілактика	223
7. Література	227
Додаток 1. Міні-тест для оцінки когнітивного статусу (MMSE)	251
Додаток 2. Монреальський Когнітивний Тест (MoCA).....	255
Додаток 3. Нейропсихіатричний опитувальник (NPI)	260
Додаток 4. Бристольська шкала активності у повсякденному житті (BADL)	279

Скорочення

ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я
 ДІ - довірчий інтервал
 ЕЕГ - електроенцефалографія
 ЕК - експертний консенсус
 КТ - комп'ютерна томографія
 ЛКР - легкі когнітивні розлади
 ЛСД - лобово-скронева деменція
 МКХ - міжнародна класифікація хвороб
 МН - машинне навчання
 МРТ – магнітно-резонансна томографія
 ОФЕКТ - однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
 ПЕТ - позитронно-емісійна томографія
 РКД - рандомізоване контрольоване дослідження
 СМР - спинномозкова рідина
 СР - середня різниця
 ФДГ - флуорозедоксиглюкоза
 ФДГ-ПЕТ - позитронно-емісійна томографія флуорозедоксиглюкози [¹⁸F]
 ХА - хвороба Альцгеймера
 ХТЛ - хвороба дифузних тілець Леві
 ЧЕГ - черезшкірна ендоскопічна гастростома
 ЧПГ - черезшкірна ендоскопічна перкутанна гастростомія
 ЦВП - цереброваскулярна подія
 ШІ - штучний інтелект
 АСР - advance care planning (попереднє планування медичної допомоги)
 ADAS-Cog - Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (Шкала оцінки хвороби Альцгеймера – когнітивна субшкала)
 ADL - activity of daily living (щоденна активність)
 АРОЕ - apolipoprotein-E (аполіпопротеїн Е)
 АUC - area under the curve (площа під кривою)
 BADLS - Bristol Activities of Daily Living Scale (Брістольська шкала щоденної активності)
 BfArM - Bundesinstitut für arzneimittel und medizinprodukte (Федеральний інститут лікарських засобів та медичних виробів)
 BPSD - behavior and psychological symptoms of dementia (поведінкові та психологічні симптоми деменції)
 CERAD - consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (Консорціум для створення реєстру хвороби Альцгеймера)
 CSDD - Cornell scale of depression in dementia (Корнельська шкала для депресії при деменції)
 DEGAM - Німецьке товариство загальної та сімейної медицини
 DGN - deutsche gesellschaft für neurologie (Німецьке товариство неврології)
 DGEM - Німецьке товариство харчової медицини

DSM - diagnostic and statistical manual of mental disorders (діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів)

DLB- dementia with Lewy bodies (деменція з тільцями Леві)

eGFR - estimated glomerular filtration rate (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації)

EMA - ecological momentary assessment (шкала екологічної моментальної оцінки)

Evidenztabellen - звіти про докази

FAQ - functional activity questionnaire (опитувальник функціональної активності)

FTD - fronto-temporal dementia (фронтотемпоральна деменція)

FTLD - frontotemporal lobar degeneration (дегенерація лобово-скроневої частки)

GDS - geriatric depression scale (геріатрична шкала депресії)

GRADE - оцінка рекомендацій

GRN - granulin precursor (попередник грануліну)

HDRS - Hamilton depression rating scale (шкала оцінки депресії Гамільтона)

HMPAO - hexamethyl-propylenamin-oxim (гексаметилпропіленаміноксиму)

HR - hazard ratio (коефіцієнт ризику)

HTA (Health Technology Assessment) оцінка медичних технологій

IWG - international working group (міжнародна робоча група)

IES - impact of event scale (шкала впливу подій)

IGT-AD - Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease (шкала оцінки впливу генетичного тестування на хворобу Альцгеймера)

IQWiG Evidenzbericht (Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Звіт про докази Інституту якості та ефективності охорони здоров'я Німеччини))

LATE - limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (лімбічна віковозалежна енцефалопатія TDP-43)

MacCAT-T - напівструктуроване інтерв'ю для оцінки здатності давати згоду на медичні заходи

MAPT - microtubule associated protein Tau (тау-білок, асоційований з мікротрубочками)

MCI - mild cognitive impairment (легкий когнітивний розлад)

MD - mean difference (середня різниця)

MIBG - meta-iodobenzylguanidine (мета-йодбензилгуанідин)

MMSE - Mini Mental State Examination (міні-тест для оцінки когнітивного статусу)

MoCA - Montreal cognitive assessment (Монреальський когнітивний тест)

MTA - Medial Temporal lobe Atrophy (атрофія медіальних відділів скроневої частки)

NINDS-AIREN - National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) (Національного інституту неврологічних розладів та інсульту та Міжнародної асоціації досліджень та викладання з нейронауки)

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NMDA - N-метил-d-аспартат

NNH - number needed to harm (кількість, що необхідна для заподіяння шкоди)

NVL - Національні рекомендації щодо догляду за пацієнтами з депресією

NPI - neuropsychiatric inventory (нейропсихіатричний опитувальник)

OR - odds ratio (співвідношення шансів)

PCA - posterior cortical atrophy (задня кортикальна атрофія)

PIB - Pittsburgh compound B (Пітсбурзька сполука B)

PDD - Деменція при хворобі Паркінсона

REM - rapid eyes movement (період сну зі швидким рухом очних яблук)

SIB - Severe Impairment Battery (батарея тяжких порушень)

SMD - standardized mean difference (стандартизована середня різниця)

TAU - терапія для зменшення ажитації та агресії при деменції

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Ця клінічна настанова (КН) є результатом синтезу та адаптації для системи охорони здоров'я України версії клінічної настанови **“Konsultationsfassung S3-Leitlinie “Demenzen“ Langversion – Stand: 01.09.2023, Version: 4.0”** «Довга версія настанови S3 «Деменція» для консультацій – станом на 1 вересня 2023 р., версія: 4.0» німецького товариства психіатрії, психотерапії, психосоматики та неврології, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з деменцією та синдромом легких когнітивних розладів. Вона ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та терапевтичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням опитувальника AGREE.

Ця клінічна настанова стосується наступних нозологій: хвороба Альцгеймера (ХА), судинна деменція, лобово-скронева деменція (ЛСД), деменція при хворобі Паркінсона, деменція з тільцями Леві та змішані форми деменції. Інші форми деменції (наприклад, синдром Корсакова, деменція при хворобі Гентінгтона) не розглядаються у цій настанові. Окремі рекомендації також стосуються осіб, які доглядають за людьми з деменцією.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.

Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги хворим з деменцією та синдромом легких когнітивних розладів має на меті допомогти лікарю та пацієнту, а також особам, які доглядають за пацієнтом, у прийнятті раціонального рішення щодо їх ведення, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.

«Konsultationsfassung S3-Leitlinie «Demenzen» Langversion – Stand: 01.09.2023, Version: 4.0» «Довга версія настанови S3 «Деменція» для консультацій – станом на 1 вересня 2023 р., версія: 4.0»

1. Сфера застосування та призначення

1.1 Мета та питання

Зміст цієї настанови, заснованої на доказах і консенсусі, включає твердження щодо профілактики, діагностики та лікування деменції, а також легких когнітивних розладів. Рекомендації стосуються ХА, судинної деменції, змішаної деменції, ЛСД, деменції при хворобі Паркінсона та деменції з тільцями Леві. Рідкісні форми деменції при інших захворюваннях мозку та синдроми деменції, наприклад, при хворобах внутрішніх органів, не є предметом розгляду цієї настанови. Рекомендації містять твердження щодо основних симптомів деменції, включаючи психологічні та поведінкові симптоми. Вона не містить жодних заяв щодо інших симптомів, що можуть мати відношення до вищезгаданих захворювань (наприклад, лікування рухових розладів при хворобі Паркінсона, лікування та профілактика ішемії головного мозку при судинній деменції). Для цього зверніться до відповідних настанов.

Мета КН полягає в тому, щоб запропонувати тим, хто бере участь у лікуванні та догляді за людьми з деменцією, систематично розроблену допомогу для прийняття рішень у сферах діагностики, терапії, догляду та консультацій. До них належать лікарі, психологи, ерготерапевти, фізичні терапевти, музичні, арт- та танцювальні терапевти, логопеди, медсестринський персонал та соціальні працівники. Настанова зосереджена на медичній сфері. Вона не є повним посібником для усіх сфер догляду за людьми з деменцією. Крім того, настанова містить інформацію для хворих і родичів, а також для усіх інших осіб, які доглядають за людьми з деменцією, а також для осіб, які приймають рішення в галузі охорони здоров'я. Основою настанови є існуючі наукові дані та структурований консенсус між усіма залученими членами групи. Вона призначена для представлення поточного узгодженого стандарту діагностики, терапії, догляду та консультацій для людей з деменцією та їхніх родичів.

Рекомендації спрямовані на підвищення якості лікування та догляду за хворими та їх опікунами (забезпечення підвищення якості життя). Слід активізувати використання ефективних і корисних заходів. Водночас, окремі заходи не рекомендуються до застосування, якщо є ознаки їх недостатньої ефективності. Науково обґрунтовані докази базуються на порівняльних контрольованих дослідженнях зі статистичною оцінкою відмінностей і розмірів ефекту. Твердження, засновані на таких дослідженнях, перевершують індивідуальний суб'єктивний досвід лікування та думки експертів у визначенні надійних результатів. Однак, у той же час ефективність окремих процедур, показана в групових дослідженнях, не завжди підтверджується для окремого пацієнта, Тому навіть при доведеній високій ефективності процедури, в окремих пацієнтів ефект може бути не досягнутим. Слід також зазначити, що доступні високоякісні докази для різних основних областей діагностики та терапії є

різними, і тому рекомендації для різних областей або процедур підкріплюються різними рівнями доказів. Це також підтверджує, що досі існує значна потреба в дослідженнях багатьох питань, охоплених цією настановою. Настанова S3 «Деменція», як і усі інші настанови не звільняє осіб, які беруть участь у лікуванні та догляді за людьми з деменцією від прийняття рішень з урахуванням індивідуальних даних пацієнта. Обставини, які можуть визначати використання чи невикористання процедур, включають співвідношення користь/ризик в окремих випадках, доступність процедур та міркування щодо витрат і вигод. Застосування цих рекомендацій не гарантує успішного догляду та лікування хворих на деменцію в окремих випадках.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної КН в Україні спеціальність лікар-фізіотерапевт виключено та відсутні такі лікарські спеціальності, як музичний, арт- та танцювальний терапевт у «Переліку лікарських посад у закладах охорони здоров'я», затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2002 року № 385 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06 травня 2021 року № 884), зареєстровано в Міністерстві юстиції України 12 листопада 2002 р. за № 893/7181.*

1.2 Сфера застосування

Медична допомога людям з деменцією, зазвичай, здійснюється амбулаторно. Стаціонарне лікування є винятком, наприклад, у кризовій ситуації. Ця настанова стосується усіх сфер догляду за такими пацієнтами. Вона не визначає конкретних показань до амбулаторного, стаціонарного чи лікування в умовах денного стаціонару. Рекомендації також застосовуються незалежно від життєвої ситуації пацієнтів (домашнє середовище, лікувальна установа).

1.3 Цільова група пацієнтів

Ці рекомендації стосуються людей із деменцією або легкими когнітивними розладами такого типу: ХА, судинна деменція, ЛСД, деменція при хворобі Паркінсона, деменція з тільцями Леві та змішані форми. Інші форми деменції (наприклад, синдром Корсакова, деменція при хворобі Гентінгтона) не розглядаються у цій настанові. Індивідуальні рекомендації також стосуються осіб, що доглядають за людьми з деменцією.

1.4 Користувачі настанови

Рекомендації спрямовані на усі групи осіб, які беруть участь у лікуванні та догляді за людьми з деменцією та їхніми опікунами. До них належать лікарі: психологи, ерготерапевти, фізичні терапевти, арт-терапевти, музичні та танцювальні терапевти, логопеди, медсестринський персонал та соціальні працівники. Ці рекомендації також можуть використовувати пацієнти, а також вони можуть слугувати джерелом інформації для родичів та всіх інших осіб, які мають справу з людьми з деменцією. Іншими користувачами настанови є особи, які приймають рішення та оплачують послуги в системі охорони здоров'я.

Коментар робочої групи: *Опіка та піклування встановлюються з метою забезпечення особистих немайнових і майнових прав та інтересів малолітніх, неповнолітніх осіб, а також повнолітніх осіб, які за станом здоров'я не можуть самотійно здійснювати свої права і виконувати обов'язки (ч.1 ст. 55 Цивільного кодексу України). Опіка встановлюється над малолітніми особами (віком до 14 років, які є сиротами або позбавлені батьківського піклування), та фізичними особами, які визнані недієздатними (ч.1 ст. 58 Цивільного кодексу України). Піклування встановлюється над неповнолітніми особами (віком від 14 до 18 років, які є сиротами або позбавлені батьківського піклування), та фізичними особами, цивільна дієздатність яких обмежена (ч.1 ст. 59 Цивільного кодексу України). Опіка або піклування встановлюються за місцем проживання фізичної особи, яка потребує опіки чи піклування, або за місцем проживання опікуна чи піклувальника (ч.1 ст. 62 Цивільного кодексу України). В тексті клінічної настанови під словом опікун розуміти опікун/піклувальник - законний представник пацієнта.*

1.5 Звіт про рекомендації (включаючи стандартизоване резюме потенційних конфліктів інтересів, а також інформацію про те, як їх оцінити та вирішити)

- Звіти про докази (Evidenztabellen)
- Інститут якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG) Evidenzberichte:
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1024 (Auftrag: V20-03E) – Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1012 (Auftrag: V20-03D) - Структурна візуалізація
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1083 (Auftrag: V20-03A) - Когнітивні тренування / когнітивна симуляція
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1018 (Auftrag: V20-03F) -Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1044 (Auftrag: V20-03C) - Dementia Care Management
 - o IQWiG Evidenzbericht Nr. 1036 (Auftrag: V20-03B) - Technische Unterstützungssysteme
- Із повним текстом посібника можна ознайомитись у цифровому форматі програми MAGICapp за доступним посиланням: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4374>.

1.6 Методологічні принципи

Методологія створення настанов ґрунтується на правилах AWMF (джерело: Асоціація наукових медичних товариств (AWMF) - Рекомендації постійної комісії. Правила AWMF «Настанови» <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>)

1.6.1 Систематичне дослідження та відбір доказів

Для цього фундаментального перегляду настанови щодо деменції S3 клінічно значущі питання були сформульовані відповідно до схеми PICO (результат порівняння втручання пацієнта) на попередньому засіданні групи з

розробки настанови та визначено пріоритетність відповідних кінцевих точок, пов'язаних з пацієнтом. Ці запитання PICO послужили основою для систематичного пошуку літератури. Вичерпний опис літературних пошуків і критеріїв відбору доказів можна знайти у звіті про рекомендації.

1.6.2 Критична оцінка доказів і класифікація рекомендацій

Попередньо відібрану літературу, визначену в ході систематичного пошуку, було критично оцінено з огляду на якість з впровадженням використання контрольного списку, застосовуваного до відповідного дизайну дослідження (систематичні огляди, мета аналізи, рандомізовані клінічні дослідження (РКД) та діагностичні дослідження) (див. звіт про рекомендації). Виходячи з цього, якість доказів оцінювалася на рівні кінцевого результату за допомогою підходу оцінки рекомендацій, оцінки, розвитку та оцінки (GRADE) у MAGICapp.

Відповідно до методології GRADE ризик упередженості, опосередкованості, суперечливості результатів, недостатньої точності, упередженості публікації включаються до загальної оцінки та можуть призвести до зниження достовірності доказів. Підвищення достовірності доказів можливе за наявності великого розміру ефекту (великий ефект або дуже великий ефект), чіткого зв'язку «доза-реакція» або впливу потенційних факторів, що втручаються. Загальна оцінка якості доказів класифікується на дуже низьку, помірну, високу, відповідно до підходу GRADE (див. Таблицю 1). Оцінка окремих кінцевих точок наведена у звіті про рекомендації в таблицях зведених результатів, як експорт з MAGICapp (див. Додаток X).

Таблиця 1: Оцінка доказів відповідно до GRADE

(<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>)

Достовірність доказів	Опис	Символ
висока	Ми дуже впевнені, що справжній ефект близький до оціненого.	⊕⊕⊕⊕
помірна	Ми маємо помірну впевненість в оцінці ефекту: справжній ефект, ймовірно, близький до його оцінки, але існує ймовірність, що він істотно відрізняється.	⊕⊕⊕⊖
низька	Наша довіра до оцінки ефекту обмежена: справжній ефект цілком може істотно відрізнятися від його оцінки.	⊕⊕⊖⊖

дуже низька	Ми дуже мало довіряємо оцінці ефекту: справжній ефект, ймовірно, істотно відрізняється від його оцінки.	⊕⊖⊖⊖
-------------	---	------

Сильні сторони рекомендацій, заснованих на доказах, оцінювали за двоетапною схемою GRADE, яку можна розділити на «Сильні за» (A) або «Сильні проти» (A), «Слабкі за» (B) або «Слабкі проти» (B) (див. Таблиця 2). Під час розробки керівних принципів / настанов, відповідно до рекомендацій GRADE про те, що невизначеності / неточності повинні бути сформульованими (або: слід формулювати) у «довідковому» тексті (той, що на задньому фоні/плані), було вирішено відмовитися від відкритих формулювань рекомендацій (раніше ступінь рекомендацій 0 – рекомендація «можна»).

Формулювання рекомендації та визначення її сили ґрунтувалися на структурі Evidence to Decision (EtD). Для цього було використано критерії прийняття рішення GRADE EtD 4 від MAGICapp і враховано наступні клінічні аспекти: оцінка користі/шкоди, надійність базових доказів (якість доказів), цінності та переваги тих, хто постраждав, і ресурси.

На додаток до рекомендацій, заснованих на доказах, були сформульовані вказівки щодо дій або твердження, які позначені як експертний консенсус (ЕК) і теза без формалізованої доказової бази.

Таблиця 2: Двоступеневе оцінювання рекомендацій відповідно до GRADE

Опис	Рекомендація	Символ рекомендації
Наполеглива рекомендація	Рекомендуємо/не рекомендуємо	↑↑ / ↓↓
Рекомендація	Ми пропонуємо/не пропонуємо	↑ / ↓

1.6.3 Пошук структурованого консенсусу та визначення сили консенсусу

Структурована консенсусна конференція в рамках настановної групи була проведена відповідно до типу NIH і була проведена незалежною модераторкою представника AWMF (доктора Нотакера, або професора Коппа). Рекомендації були узгоджені за такою процедурою:

- Презентація заяв/рекомендацій, що мають бути узгоджені керівною групою, з обґрунтуванням
- Роз'яснення питань щодо змісту

- Отримання пропозицій щодо змін, доповнень чи альтернатив (при необхідності з визначенням пріоритетів)
- Остаточне голосування щодо кожної рекомендації та альтернатив, якщо такі є.

Голосування проводилося за допомогою цифрової системи голосування, яка реєструвала голоси анонімно.

Сила консенсусу була класифікована відповідно до правил AWMF (див. Таблицю 2). Для ухвалення рекомендації було необхідно схвалення щонайменше 75% тих, хто має право голосу. Потім була отримана письмова згода професійних товариств, які не були представлені на консенсусній конференції з правом голосу.

Таблиця 3: Визначення сили консенсусу відповідно до правил AWMF

Класифікація сили консенсусу	
Сильний консенсус	> 95% тих, хто має право голосу
Консенсус	>75-95% тих, хто має право голосу
Схвалення більшості	>50-75% тих, хто має право голосу
Немає схвалення більшості	<50% тих, хто має право голосу

2. Інформована згода, здатність дати згоду та інформація для людей з деменцією

Коментар робочої групи: Законодавство України щодо питання надання згоди пацієнтом з деменцією:

Фізична особа може бути визнана судом недієздатною, якщо вона внаслідок хронічного, стійкого психічного розладу не здатна усвідомлювати значення своїх дій та (або) керувати ними (ч. 1 ст. 39 Цивільного кодексу України).

Суд за наявності достатніх даних про психічний розлад здоров'я фізичної особи призначає для встановлення її психічного стану судово-психіатричну експертизу. Суд, ухвалюючи рішення про визнання фізичної особи недієздатною, встановлює над нею відповідно опіку і за поданням органу опіки та піклування призначає їй опікуна (частина 1 статті 300 Цивільного процесуального кодексу України).

ФОРМА первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу» Наказ Міністерства охорони здоров'я України 14.02.2012 № 110 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09 грудня

2020 року № 2837) Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2021 р. за № 181/35803

Стаття 43. Згода на медичне втручання. Згода інформована, відповідно до статті 39 цих Основ законодавства України про охорону здоров'я пацієнта необхідна для застосування методів діагностики, профілактики та лікування. Щодо пацієнта віком до 14 років (малолітнього пацієнта), а також пацієнта, визнаного в установленому законом порядку недієздатним, медичне втручання здійснюється за згодою їх законних представників.

Оскільки когнітивний розлад є основним симптомом деменції, питання згоди та здатності дати згоду, а також інформації мають особливе значення. Чинні правові стандарти наведено нижче (див. Розділ 02.1 Правові вимоги). У другій частині надано рекомендації щодо перевірки та підтвердження здатності до згоди у випадку деменції (див. 2.1.2 Перевірка та підтвердження здатності до згоди).

2.1 Правові вимоги

Дійсна згода є необхідною передумовою для законності медичних дій, незалежно від того, чи це обстеження, лікування чи будь-яке інше медичне втручання. Це включає всі фізичні втручання до пацієнта, такі як операція, введення ліків або взяття зразків крові. Тривалість та інтенсивність процедури не мають значення. Навпаки, лікування стає законним, лише якщо пацієнт дав ефективну згоду під час процедури. Передумовою для цього є попередньо надана достатня інформація.

2.1.1 Уточнення

2.1.1.1 Зміст інформації

Пояснення повинно надати пацієнту всю інформацію, яка є важливою для прийняття ним рішення щодо згоди. Причина полягає в тому, що врешті-решт пацієнт має вирішувати, чи бажає він отримати діагноз, чи лікування, а також які ризики та можливості альтернативних діагностичних процедур або терапії він обере. Як фахівець, лікар зобов'язаний донести до свого пацієнта основні положення для прийняття рішень.

Ця інформація є основою для рішення пацієнта «за» або «проти» згоди («інформована згода») (узгоджена судова практика, див. BGHZ 106, 391 (397 f.); друкований матеріал Бундестагу 17/10488, стор. 23). Особливо важливо (розділ 630e абзац 1 BGB):

- характер, мета, тип, обсяг і тривалість діагностичного заходу або лікування та його виконання,
- очікувані наслідки, побічні ефекти (наприклад, можливий біль і дискомфорт) та
- ризики діагностичних заходів або лікування, як
- необхідність, терміновість, придатність і перспективи успіху або очікувані переваги діагностичного заходу або лікування

- альтернативи заходу, якщо кілька медичних однаково показаних і загальних методів можуть призвести до суттєво різних тягарів, ризиків або шансів на одужання.

Неточна або неповна інформація, навіть з альтруїстичних мотивів, призводить до неефективності згоди та незаконності втручання (BGB, § 630d, пункт 2). Лише за суворих вимог в окремих випадках можна стверджувати, що пацієнт також погодився б на лікування, якби був належним чином проінформований (BGHZ 29, 176 (187); BGHZ 172, 2 (14); BGHZ 90, 10 (111); BGH NJW 2010, 3230 (3232); Katzenmeier пояснює в BeckOK-BGB, Rn. 35 ff. на § 630h).

Зокрема, пацієнт не повинен інформуватися про те, чи можна це зробити як виняток з особливих обставин, навіть якщо цей захід може бути відкладений або пацієнт прямо відмовився від роз'яснення (§ 630e абз. 3 BGB).

2.1.1.2 Час надання інформації та прийняття рішення

Відповідно до розділу 630e, абзацу 2, № 2 BGB, пацієнту слід надати можливість ретельно зважити причини «за» та «проти» такого заходу; часові рамки залежать від конкретного випадку (документ Бундестагу 17/10488, с. 25). На пацієнта не можна тиснути, аби він ухвалив рішення за допомогою інформації.

Якщо інформація не надана вчасно, вона є неналежною, але згода, надана в результаті, не є автоматично недійсною. Тоді вирішальним є те, чи була свобода вибору пацієнта невинувато порушена в конкретному випадку (BGH NJW 1992, 2351 (2352)).

Завчасно також може знадобитися згода на альтернативне лікування, якщо можна передбачити, що під час процедури особа, яку лікують, не зможе дати нову згоду на лікування, яке буде проведено (BGH VersR, 2018, 1510 (1511) Rn. 22 і далі; BGH MedR, 2015, 721 (722); Voigt у NK-BGB, Rn. 8 на § 630d).

2.1.1.3 Форма інформації

Принцип усності

Закон вимагає усної інформації. Пацієнту слід надати можливість поставити запитання в особистій бесіді з лікарем, якщо це необхідно (документ Бундестагу 17/10488, стор. 24). Лише в простих випадках інформація може бути надана по телефону (документ Бундестагу 17/10488, стор. 24; BGH від 15 червня 2010 р., посилання VI ZR 204/09). Допустимість проведення навчальних дискусій у режимі відеоконференції остаточно не з'ясовано; відповідну вимогу взято з проекту Закону про цифрове постачання. 19 грудня 2019 р., друкований матеріал Бундестагу 19/13438 не прийнято. Однак це має бути можливим і в простих випадках. Важливо, щоб індивідуальні проблеми пацієнта були взяті до уваги, і на можливі питання можна було б дати відповідь, а на прохання пацієнта у будь-який час була можливість влаштувати особисту розмову між присутніми.

Використання форм

Інформаційні форми широко використовуються на практиці, але вони можуть лише доповнити розмову. У будь-якому випадку вони повинні бути пред'явлені пацієнту в текстовому вигляді і в разі підпису видані йому у вигляді копії.

Пацієнта не потрібно інформувати, якщо це не є надзвичайною потребою через особливі обставини, зокрема, якщо захід не можна відкласти або пацієнт чітко відмовився від інформації. Явна та свідома відмова від інформації є винятком і має бути задокументована.

2.1.1.4 Інформування особи

Надання інформації та отримання згоди також може бути делеговано та здійснено особою, яка має необхідну підготовку для виконання заходу (ліцензія на медичну практику, не обов'язкове визнання спеціаліста) (§630e абзац 2 речення 1 № 1 BGB). У будь-якому випадку особа, яка надає інформацію, повинна отримати теоретичні знання для виконання запланованого заходу шляхом завершення професійної підготовки, навіть якщо вона ще не має рівня практичного досвіду, необхідного для самостійного здійснення самого заходу (документ Бундестагу 17/10488, стор. 24). Повинні існувати чіткі організаційні інструкції, які були перевірені принаймні на основі вибірки, і не повинно бути жодних конкретних причин сумніватися у придатності та надійності призначеного лікаря (OLG Stuttgart VersR, 1981, 641; OLG Karlsruhe VersR, 1998, 718; OLG Koblenz VersR, 2003, 1313; OLG Cologne VersR, 2004, 1181). Передача повноважень немедичному персоналу неприпустима (BGH NJW, 1974, 604, 605; VersR, 1982, 1142, 1143; OLG Celle VersR, 1981, 1184; OLG Karlsruhe NJW-RR, 1998, 459, 461; OLG Jena NJW- PP, 2006, 135).

Лікар завжди повинен переконатися, що є ефективна згода на проведення конкретного заходу. Якщо діагностика або лікування складається з кількох заходів, які проводять різні практикуючі лікарі, кожен повинен переконатися, що отримана згода на свою частину лікування (Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 6 до § 630d).

2.1.1.5 Документування інформації

Інформація та згода є частиною зобов'язання документувати діагноз або лікування (розділ 630f, абзац 2 речення 1 BGB). Медична документація насамперед забезпечує відповідну діагностику і терапевтичне лікування та подальше лікування (документ Бундестагу 17/10488, стор. 25 f.; BGHZ 85, 327 (329); BGH BeckRS, 2021, 14260 Rn. 15). Що стосується інформації та згоди, зобов'язання гарантує, що навіть у разі зміни лікаря або після тимчасових перерв, буде зрозуміло, про що пацієнт був проінформований і на що він дав згоду, якщо це можливо. За допомогою документації лікар також виконує свою відповідальність, яка впливає з його переваги знань над пацієнтом, перш за все як обов'язок надавати інформацію. Завдяки праву пацієнта на ознайомлення з медичною документацією (§ 630g BGB), пацієнт має можливість, у разі

необхідності, отримати пояснення щодо попереднього лікування за допомогою третіх осіб і пройти перевірку (документ Бундестагу 17/10488), стор. 26; BGHZ 72, BGHZ 72, 132 (138); Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 3 f. на § 630f).

Документація може бути в паперовій формі або в цифровому вигляді, наприклад, через цифрове відео (документ Бундестагу 17/10488, стор. 26). Примітка в ключових словах і скороченнях достатня, якщо вона зрозуміла лікарям, які надають або після лікування (BGH MedR, 1984, 102 (104)).

Документація повинна здійснюватися в прямому часовому зв'язку з діагнозом або лікуванням. Порушення обов'язку документування інформації та згоди має, перш за все, наслідки з точки зору доказів (§ 630h, параграф 2 BGB; Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 6 ff. на § 630f).

2.1.2 Додаткові вимоги до інформації

2.1.2.1 Інформація про обставини, що стосуються терапії

Окрім інформації, яка потрібна пацієнту для отримання згоди, терапевтична інформація також є частиною медичного лікування. Зокрема, вона слугує для забезпечення відповідної поведінки щодо терапії, наприклад, правильного прийому призначених ліків, знання можливих побічних ефектів та наслідків лікування (BGHZ 162, 320 (323)), необхідних заходів самозахисту (BGHZ 163, 209 (217)), а також здоровий спосіб життя, необхідний для терапевтичного успіху, тощо (BGHZ 107, 222).

Обсяг та інтенсивність інформації залежать від обставин окремого випадку та мети забезпечення успіху терапії (документ Бундестагу 17/10488, стор. 21; Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 9 на § 630c).

Немає необхідності інформувати пацієнта, якщо це є винятково непотрібним через особливі обставини, зокрема, якщо лікування не можна відкласти або пацієнт прямо відмовився від інформації.

2.1.2.2 Економічна інформація про витрати, які ви повинні понести

Якщо особа, яка лікує, знає, що повна оплата витрат на діагностику чи лікування третьою стороною (наприклад, GKV) не гарантується, або якщо для цього є достатні ознаки з огляду на обставини, вона повинна повідомити пацієнта про очікувані витрати на лікування перед початком діагностики чи лікування у текстовій формі (BGB, §630c абзац 3 речення 1).

Економічна інформація повинна бути надана в текстовому вигляді перед обробкою. Якщо пацієнт не може сприйняти це таким чином, він або вона також повинні бути проінформовані усно або в інший відповідний спосіб (документ Бундестагу 17/10488, стор. 22). Порушення форми може призвести до недійсності договору (Voigt in NK-BGB, Rn. 23 до § 630c).

Немає необхідності інформувати пацієнта, якщо це є винятково непотрібним через особливі обставини, зокрема, якщо лікування не можна відкласти або пацієнт прямо відмовився від інформації (§630c, параграф 4 BGB), або якщо пацієнт має достатні знання. Лікар несе тягар доведення того, що інформація не є необхідною (документ Бундестагу 17/10488, стор. 23).

2.1.3 Згода

2.1.3.1 Оголошення та відкликання

Заява пацієнта про згоду не підлягає письмовій формі, а також може бути пояснена усно, як прямо, так і через послідовну поведінку. Згода має бути задокументована (розділ 630f абзац 2 речення 1 BGB); Лікар несе відповідальність щодо доведення того, що згода дійсно існувала (§ 630h абз. 2 речення 1 BGB). Пізніше отримати згоду неможливо (BGHZ, 163, 209 (217)).

Згоду можна вільно відкликати в будь-який час до виконання відповідного заходу (§630d, параграф 3 BGB). Незалежно від форми заяви про згоду, відкликання не потребує спеціальної форми чи викладення причин і також може бути здійснено шляхом остаточної поведінки.

2.1.3.2 Наявність дієздатності

Якщо здатність пацієнта дати згоду є очевидною, лікар повинен дослідити це перед початком лікування. Він повинен розвіяти сумніви, у разі необхідності, за допомогою інших експертів (див. 2.2 Обстеження та підтвердження здатності давати згоду).

2.1.3.3 Добровільна згода

Для оцінки формування усвідомленого волевиявлення необхідно забезпечити, щоб воля формувалася вільно з урахуванням отриманої інформації, тобто без внутрішніх чи зовнішніх обмежень (§§ 630a–h BGB, зокрема § 630e, параграф 2, речення 1 BGB).

Тому необхідно перевірити, чи здатна особа, яка постраждала, сформувати власну волю щодо конкретного заходу лікування на основі адекватної інформації, не піддаючись зовнішньому (наприклад, тиску з боку групи лікування або родичів) або внутрішньому (наприклад, високий рівень ефективності) обмеженням.

2.1.4 Згода в екстрених випадках

У надзвичайних ситуаціях, наприклад, коли згоду не можна отримати вчасно на захід, який не можна відкласти через непритомність пацієнта, його можна виконати без згоди, якщо це відповідає передбачуваним бажанням пацієнта (див. Розділ 2.1.5.3.7 Визначення передбачуваних бажань) (розділ 630d абзац 1 речення 4 BGB).

Це також стосується випадків, коли пацієнт не в змозі дати згоду (див. Розділ 2.1.5 «Нездатність дати згоду та побічна згода») і не має ані відповідного заповіту (див. Розділ 2.1.5.2 «Заповіт про життя»), ані згоди представника пацієнта (див. Розділ 2.1). 5.3 Представник пацієнта), а також не може бути отримано вчасно. Проте лікування в екстрених випадках завжди спрямоване на збереження життя та надання найкращої медичної та сестринської допомоги в тій мірі, в якій це необхідно для негайного запобігання загрозі життю та здоров'ю людини. Питання про те, чи не можна відкладати, може виникати лише з потреби пацієнта в лікуванні, а не з часових організаційних причин.

Лікувальні заходи, які були вжиті в екстреній ситуації, яка не підлягає відкладенню, повинні бути перевірені після того, як екстрена ситуація

закінчилася, щоб побачити, чи вони все ще показані та охоплюються бажаннями пацієнта. Для тих, хто не може дати згоду, необхідна допоміжна згода на продовження лікування, щойно стане можливою згода представника пацієнта.

Коментар робочої групи: *Стаття 43 Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо питання надання інформованої згоди пацієнтів у екстрених випадках: Згода пацієнта чи його законного представника на медичне втручання не потрібна лише у разі наявності ознак прямої загрози життю пацієнта за умови неможливості отримання з об'єктивних причин згоди на таке втручання від самого пацієнта чи його законних представників.*

2.1.5 Нездатність дати згоду та побічна згода

2.1.5.1 Порядок дій у разі неможливості дати згоду

Якщо особа не може дати згоду на заплановану медичну маніпуляцію (див. Розділ 2.2 «Обстеження та підтвердження здатності давати згоду», щоб визначити це), спочатку необхідно перевірити, чи склав пацієнт заповіт та чи був призначений представник пацієнта (представник закладу охорони здоров'я або опікун).

- Якщо заповіт за життя існує, його необхідно перевірити, чи він був формально складений і не скасований (див. Розділ 2.1.5.2.1 Чинність), він (все ще) стосується поточної ситуації проживання та лікування (див. Розділ 2.1.5.2.2 Застосовність) і він є достатньо конкретним, особливо щодо заходів підтримки життя (див. Розділ 2.1.5.2.3 Визначення).

- Якщо (незалежно від наявності заповіту за життя чи ні) призначено представника пацієнта (представника охорони здоров'я чи опікуна), необхідно перевірити ефективність призначення та повноваження щодо прийняття рішень з проблем зі здоров'ям (див. розділ 2.1.5.3.1 Довіреність представника пацієнта). Якщо це так, лікуючий лікар обговорює заходи, які, на його думку показані, з представником пацієнта – незалежно від того, чи застосовується заповіт за життя чи ні (див. Розділ 2.1.5.3.2 Обговорення та прийняття рішень з представником пацієнта). Якщо лікар і представник пацієнта приходять до різних точок зору під час обговорення побажань пацієнта, слід звернутися до суду з опіки (див. Розділ 2.1.5.3.3 «Незгода з представником пацієнта»).

- Якщо немає ні відповідного заповіту, ні призначеного уповноваженого представника чи опікуна, необхідно звернутися до суду з питань опіки (див. Розділ 2.1.5.3.4 Призначення опікуна).

- В усіх випадках, незважаючи на заяву про заповіт за життя та/або присутність призначеної уповноваженої особи, пацієнт також повинен брати якомога активнішу участь у процесі прийняття рішень. Якщо призначено представника пацієнта, він, як і сам пацієнт, має бути повністю проінформований (див. Розділ 2.1.5.3.5 Пояснення та інформація для пацієнта та представника).

- Якщо захід має бути вжито проти природної волі пацієнта, наприклад, якщо пацієнт категорично чинить опір лікуванню, представник пацієнта може

погодитися на лікування лише за певних умов і має отримати схвалення суду з опіки (див. Розділ 2.1. 5.3.6 заходи проти природної волі пацієнта).

- Надзвичайні ситуації: якщо згоду на захід, який не можна відкласти, неможливо отримати вчасно, його можна виконати без згоди, якщо це відповідає передбачуваним бажанням пацієнта (див. розділ 2.1.4 Згода в екстрених випадках).

- Передбачувана воля пацієнта є вирішальною, якщо (це має бути визначено на основі конкретних доказів), вона ґрунтується, зокрема, на основі попередніх усних або письмових заяв, а також етичних або релігійних переконань та інших особистих цінностей відповідної особи (див. Розділ 2.1. 5.3.7 Визначення передбачуваної волі).

2.1.5.2 Заповіт (розпорядження пацієнта)

2.1.5.2.1 Ефективність

Передумовою для дійсного заповіту є те, що він є письмовим і підписаним (розділ 1827, параграф 1 BGB). Нотаріальне засвідчення не вимагається. Заповіт за життя можна скасувати неофіційно (розділ 1827, абзац 1, речення 3 BGB).

Крім того, заповіт за життя є дійсним, лише якщо автор був здатний на згоду та досяг повноліття на момент написання. Загалом можна припустити, що дорослі були здатні давати згоду на момент написання, якщо немає доказів протилежного. Якщо є сумніви, лікар і, якщо необхідно, представники пацієнта (керівник або уповноважений представник, див. розділ 2.1.5.3 «Представники пацієнтів») можуть зателефонувати до суду з питань опіки та вимагати перегляду.

2.1.5.2.2 Застосовність

Побаження особи, яка лікується, виражені в заповіті, є обов'язковими лише в тому випадку, якщо вони (ще) стосуються поточного життя та ситуації лікування. Важливо, щоб основні обставини не змінилися настільки суттєво з моменту складання заповіту, щоб попереднє рішення більше не відповідало поточній життєвій ситуації.

Навіть під час поточного лікування необхідно завжди перевіряти, чи заповіт за життя продовжує застосовуватися до поточної ситуації життя та лікування та продовжує відповідати бажанням пацієнта. Якщо необхідно, це потрібно перевірити у співпраці з представником пацієнта (керівником або уповноваженим представником, Розділ 2.1.5.3 «Представник пацієнта»), у тому числі стосовно згоди, висловленої від імені пацієнта. Представник пацієнта також повинен завжди перевіряти, чи поточна ситуація згоди все ще відповідає бажанням і благополуччю або передбачуваній волі особи, за якою здійснюється догляд, або особи, яка надає довіреність (§ 1827 абз. 1 речення 1, 2-а половина Цивільного кодексу Німеччини).

2.1.5.2.3 Впевненість

Заповіт має бути достатньо конкретним. Це особливо стосується випадків, коли має місце клінічна картина, зазначена в заповіті за життя, і очікується

рішення щодо проведення медичних заходів, які принаймні, достатньо конкретно зазначені (BGHZ 211, 67). Це має місце, якщо, з одного боку, в ньому конкретно описуються ситуації лікування, в яких передбачається застосовувати наказ, а з іншого боку, в ньому точно описуються медичні заходи, на які автор погоджується або які він забороняє (наприклад, інформація щодо лікування болю та симптомів, штучного харчування та прийому рідини, реанімації, штучної вентиляції легень, введення антибіотиків або діалізу). Загальних тверджень, таких як те, що слід уникати заходів, що продовжують життя, недостатньо (BGHZ 214, 62; Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 19 на § 630d). В окремих випадках необхідна специфікація може виникати з менш детального визначення певних медичних заходів через посилання на достатньо визначені захворювання або ситуації лікування (BGH NJW 2019, 600).

Крім того, попередня згода на медичний захід у заповіті можлива лише за наявності попередньої медичної інформації або якщо це було пояснено в ньому.

Відмова від інформації є ефективною, інакше її можна розглядати лише як ознаку передбачуваного наміру (друкований матеріал Бундестагу 17/10488, стор. 23; Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 19 на § 630d). Однак, відмова від медичного заходу в заповіті про життя діє незалежно від пояснень лікаря (BGHZ 202, 226 (231) Rn. 13 ff).

Якщо заповіт не має обов'язкової сили згідно з цими принципами, законний представник (опікун або уповноважений представник, див. Розділ 2.1.5.3 Представник пацієнта) повинен визначити передбачувані бажання пацієнта. Тоді заповіт про життя може бути використаний як ознака.

2.1.5.3 Представники пацієнтів

Представником пацієнта може бути призначений судом опікун (§ 1814, параграф 1 BGB) або представник закладу охорони здоров'я, призначений пацієнтом, наприклад, як частина довіреності на медичне обслуговування, або, в принципі, усно призначений представник. Необхідно перевірити ефективність призначення та обсяг повноважень щодо прийняття рішень (див. Розділ 2.1.5.3.1 Повноваження представника пацієнта).

Подружжя та партнери по життю в зареєстрованому партнерстві можуть представляти один одного в питаннях охорони здоров'я протягом 6 місяців, навіть без чіткої довіреності, якщо інший з подружжя не може приймати рішення через непритомність або хворобу (§ 1358 BGB). Це не застосовується, якщо існує довіреність на догляд або медичне обслуговування на користь іншого уповноваженого представника, якщо вони явно проживають окремо або якщо відомо, що вони заперечували проти представництва один одного, що може зберігатися в закладі охорони здоров'я при реєстрації. Право представництва діє протягом 6 місяців з моменту виникнення неможливості приймати рішення; Після закінчення цього періоду необхідно звернутися до суду з питань опіки (див. Розділ 2.1.5.3.4 «Призначення опікуна»). Лікар повинен підтвердити нездатність пацієнта приймати рішення та час, коли це сталося, у письмовій формі подружжю, яке представляє інтереси, і попросити їх підтвердити

письмово, що право на представництво ще не було реалізовано та що жодна із зазначених причин для виключення не існує (стаття 1358 Параграф 4 BGB).

Коментар робочої групи: *Стаття 43 Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо питання відмови від надання медичної допомоги:*

Якщо відсутність згоди може призвести до тяжких для пацієнта наслідків, лікар зобов'язаний йому це пояснити. Якщо і після цього пацієнт відмовляється від лікування, лікар має право взяти від нього письмове підтвердження, а за неможливості його одержання - засвідчити відмову відповідним актом у присутності свідків. Якщо відмову дає законний представник пацієнта і вона може мати для пацієнта тяжкі наслідки, лікар повинен повідомити про це органи опіки і піклування.

2.1.5.3.1 Довіреність представника пацієнта

Представники пацієнтів (опікуни або уповноважені представники) мають право замінити згоду пацієнта, лише якщо довіреність на медичне обслуговування або обов'язки законного опікуна включають аспекти медичної допомоги (§§ 167, 1815 BGB). Якщо це не так, слід запропонувати розширення обсягу завдань або встановлення (подальшої) підтримки.

Довіреність вимагає чіткої письмової заяви органу влади про згоду на медичні заходи, якщо існує обґрунтований ризик того, що особа, за якою доглядають, помре внаслідок цього заходу або матиме серйозні та довготривалі проблеми зі здоров'ям, зазнає шкоди (§§ 1820 абзац 2 № 1, 1829 абзац 1 BGB). Для інших неproblemних медичних заходів достатньо неофіційної, тобто усної довіреності (§ 167 BGB).

2.1.5.3.2 Обговорення та прийняття рішення з представником пацієнта

Лікар і представник пацієнта (керівник або уповноважений представник) обговорюють, якщо можливо, яке рішення щодо лікування слід прийняти під час спільної розмови чи іншого обміну (наприклад, електронною поштою) на основі деталей, зроблених у заповіті (§ 1828, параграф 1 BGB). Близьким родичам та іншим довіреним особам пацієнта слід надати можливість прокоментувати, якщо це можливо без значної затримки.

Завданням лікаря є перевірити, які медичні заходи показані з огляду на загальний стан пацієнта та прогноз. Будь-які не показані процедури, які вимагає представник пацієнта, не повинні проводитися, навіть якщо вони вказані в заповіті.

Завдання представника пацієнта полягає в тому, щоб, у разі наявного заповіту при житті, виразити та забезпечити виконання зазначеної в ньому волі пацієнта в розмові з лікарем або в обміні змістом (розділ 1827, абзац 1, речення 2 BGB). При цьому він зв'язаний заявами в заповіті, якщо вони є чинними. Представник пацієнта повинен бути проінформований та йому повинні бути надані роз'яснення про лікувальні заходи так само, як і сам пацієнт. На відміну від пацієнта, він не може відмовитися від інформації (розділ 630e абзац 4 BGB).

Лікар та представник пацієнта повинні працювати разом, щоб визначити, чи існуючий заповіт за життя відображає волю пацієнта, яка була виражена для конкретного випадку і не була змінена або відкликана тим часом. Якщо немає заповіту або бажання пацієнта незрозумілі, необхідно разом визначити, які побажання щодо лікування має пацієнт, і, нарешті, якщо це неможливо визначити, наприклад, через втрату свідомості, які передбачувані бажання пацієнта (див. Розділ 2.1.5.3.7 визначення передбачуваної волі) необхідно взяти до уваги.

Якщо лікар-куратор і представник пацієнта узгоджують бажання пацієнта, запит на лікування або передбачувані бажання особи, захід стає законним за згодою представника пацієнта.

Якщо лікар і представник пацієнта не можуть дійти згоди, можливо, доведеться подати апеляцію до суду з питань догляду (див. розділ 2.1.5.3.3 «Незгода з представником пацієнта»).

2.1.5.3.3 Розбіжності з представниками пацієнтів

Якщо лікар і представник пацієнта (керівник або уповноважений представник) мають різні думки щодо побажань особи щодо лікування, і представник пацієнта відмовляється надати згоду на захід, який, на думку лікаря, показаний, лікар може подати апеляцію до суду з опіки, якщо є обґрунтований ризик того, що особа, яка перебуває під опікою, помре або зазнає серйозної та тривалої шкоди здоров'ю через невдачу або припинення заходу: у цьому випадку незгода або відкликання згоди представника пацієнта враховується за умови схвалення суду з опіки (розділ 1829, параграф 2 BGB). Якщо є ознаки того, що представник охорони здоров'я не веде справи опікуна відповідно до угоди або висловлених чи передбачуваних бажань довірителя, суд з питань опіки може також вимагати призначення наглядового опікуна. Опікуни, у свою чергу, також підлягають нагляду суду з опіки (§ 1862 BGB).

2.1.5.3.4 Призначення керівника

Якщо немає ні заповіту, ні уповноваженого представника, суд з опіки може призначити опікуна, який може приймати рішення, як представник пацієнта. Це відбувається на прохання відповідної особи (недієздатна особа також може подати прохання) або, у відповідних випадках, за власним бажанням (§ 1814 BGB).

2.1.5.3.5 Пояснення та інформація для пацієнта та представника

Обставини, важливі для згоди, також повинні бути пояснені пацієнту, який не може дати згоду відповідно до свого розуміння, доки він здатний прийняти пояснення завдяки своєму рівню розвитку та своїй здатності розуміти, і доки це не суперечить його найкращим інтересам (§630e параграф 5 речення 1 BGB).

Якщо призначено представника пацієнта (опікуна або уповноваженого представника), він, як і сам пацієнт, має бути повністю проінформований (розділ 630e, параграф 4 BGB). Цей обов'язок має на меті гарантувати, що представник,

як і пацієнт, зможе з'ясувати всі істотні обставини щодо запланованого лікування, щоб прийняти рішення від імені пацієнта.

2.1.5.3.6 Заходи проти природної волі пацієнта

Якщо природна воля особи, за якою здійснюється догляд та яка не може дати згоду, суперечить рішенню представника пацієнта (опікуна або уповноваженого представника) провести лікування,

Відповідно до розділу 1832, параграф 2 Цивільного кодексу Німеччини (BGB) необхідно отримати дозвіл суду з опіки щодо примусового лікування. Тільки ті примусові заходи можуть вважатися необхідними, реалізація яких відповідає широкому медичному науковому консенсусу, як щодо терапії, як такої, так і щодо її реалізації у формі примусового лікування постраждалої особи (BGHZ, 224, 224 (231); Katzenmeier у BeckOK-BGB, Rn. 20 до § 630d).

Примусове амбулаторне лікування виключається, щоб необхідна медична допомога постраждалій особі, включаючи будь-яке необхідне подальше лікування, була забезпечена в стаціонарних умовах (розділ 1832, абзац 1, речення 1, № 7 BGB; вимоги до примусового розміщення відповідно до розділу 1831 BGB також може застосовуватися).

2.1.5.3.7 Визначення презумпованої волі

При визначенні передбачуваних бажань важливо оцінити, як пацієнт вирішив би сам у ситуації, якби він міг це зробити, наприклад, як він вирішив би примусові заходи підтримки життя. Однак, також може бути випадок, коли існує інший заповіт за життя (див. Розділ 2.1.5.2 Заповіт про життя), який має бути прийнято до уваги як пріоритетний.

При визначенні передбачуваної волі також необхідно брати до уваги конкретні докази, наприклад, з попередніх заяв відповідної особи або з етичних/релігійних переконань і цінностей, наприклад, через заяви близьких родичів або довірених осіб (див. також розділ 1828 абз. 2 BGB).

Не обов'язково, щоб попереднє волевиявлення відповідної особи точно описувало ситуацію, яка зараз виникла. Швидше, визначення передбачуваної волі – на відміну від бажання лікування – полягає саме в перенесенні попередніх волевиявлень, які є загальними або не повністю відповідають конкретній ситуації, що виникла.

Заяви в існуючих попередніх директивах також можуть мати індикативний ефект, навіть якщо вони формально не діють (див. Розділ 2.1.5.2.1 Ефективність), але з них можна побачити, як почувається відповідна особа за обставин, описаних у ситуації, описані в наказі, стосуються смерті або варіантів лікування. Побажання пацієнта, які через свою загальність не відповідають достатній специфічності дійсного заповіту про життя, також можуть бути прийняті до уваги, як показання.

Якщо передбачувана воля не може бути визначена, представник пацієнта повинен прийняти рішення, враховуючи побажання та благополуччя особи, за

якою здійснюється догляд. У разі сумніву захист життя також повинен мати пріоритет (документ Бундестагу 16/13314, стор. 4).

2.1.6 Згода в особливих випадках

2.1.6.1 Генетичні дослідження

Декларація про згоду

Особливості стосуються генетичних досліджень, які регулюються, зокрема, законом про генетичну діагностику (GenDG). Згода на генетичний тест та взяття необхідного зразка повинна бути надана в письмовій формі відповідальній особі з медичною освітою, розділ 8 GenDG. Він включає, як рішення щодо обсягу генетичного тесту, так і рішення щодо того, чи слід і в якому обсязі результати тесту розголошувати чи знищувати. Згоду можна неофіційно відкликати в будь-який час у майбутньому.

У разі неможливості дати згоду можливість проведення генетичного тесту, зазвичай, можлива лише в тому випадку, якщо це принесе користь зацікавленій особі, розділ 14 GenDG. Тоді застосовуються, зокрема, вимоги щодо згоди та інформації для представника відповідної особи. Без прямої користі для відповідної особи, наприклад, з метою визначення генетичної схильності родичів, генетичне тестування обмежується винятковими випадками і загалом не може бути дозволено за допомогою сторонньої згоди (див. Інструкції Комісії з генетичної діагностики щодо генетичного тестування). Особи, які не можуть дати згоду відповідно до розділу 14 у поєднанні з розділом 23, параграфом 2, № 1c GenDG від 26 липня 2011 р.).

Просвітництво

Тут також ефективна згода вимагає, зокрема, попередньої інформації від відповідальної медичної особи про характер, значення та обсяг генетичної експертизи, яка повинна бути задокументована відповідальною медичною особою. Зокрема, це включає (див. Розділ 9 GenDG):

- мета, вид, обсяг і значення генетичного тесту,
- ризики для здоров'я, пов'язані зі знанням результатів генетичного тесту та збору зразків,
- передбачуване використання генетичного зразка та результати тесту,
- право відкликати згоду в будь-який час,
- право не знати.

Порада

Крім наданої інформації, у деяких випадках генетичне консультування надається кваліфікованим лікарем відповідно до розділу 7, абзаців 1 і 3 GenDG.

У разі прогностичного генетичного обстеження, тобто з метою з'ясування хвороби чи розладу здоров'я, які виникнуть лише в майбутньому, або носійства захворювань чи розладів здоров'я у нащадків (розділ 3 № 8 GenDG), необхідно

мати при собі як до обстеження, так і після отримання результатів обстеження (розділ 10 абзац 2 GenDG).

У разі діагностичних генетичних досліджень, зокрема тих, які мають на меті з'ясувати наявне захворювання або генетичні характеристики, які разом із впливом певних зовнішніх факторів можуть спровокувати захворювання, вплинути на дію лікарського засобу або запобігти виникненню можливого захворювання (§ 3 № 7 GenDG), це лише цільове регулювання щодо порад. Однак, тут також є обов'язковою порада, якщо були виявлені генетичні характеристики, які мають відношення до захворювання, яке не можна лікувати відповідно до загальноприйнятого стану науки та техніки (розділ 10, параграф 1 GenDG).

Медична особа, яка ініціює або проводить обстеження, також може доручити консультацію іншій медичній особі, уповноваженій відповідно до розділу 7, абзацу 1 GenDG. Для діагностичних генетичних досліджень це всі лікарі (див. загальні вимоги в розділі 2.1.1.4 «Особа, що надає інформацію»). У випадку прогностичних генетичних досліджень, це лише спеціалісти з генетики людини та ті лікарі, які мають відповідну спеціальну кваліфікацію (див. Положення про подальше навчання медичних асоціацій).

2.1.6.2 Постанова про клінічні дослідження та дослідження

Згода та інформація

Згода на участь у клінічних дослідженнях по суті відповідає загальним правилам інформованої згоди (див. Розділ 2.1.1 Інформація), згоди (див. Розділ 2.1.3 Згода) та сторонньої згоди (див. Розділ 2.1.5 Нездатність дати згоду та вторинна згода).

Коментар робочої групи: Інформована згода – рішення взяти участь у клінічному випробуванні, яке має бути задокументовано у паперовій або електронній формі, датоване та підписане власноруч або електронним підписом, приймається добровільно після належного поінформування про характер клінічного випробування, його значення, вплив та ризик, відповідним чином документально оформляється особою, яка спроможна дати згоду, або її законним представником (близьким родичем); у виняткових випадках, якщо відповідна особа неспроможна писати, вона може дати усну згоду в присутності щонайменше одного свідка, який засвідчує згоду суб'єкта дослідження в письмовій інформованій згоді у паперовій або електронній формі; Наказ Міністерства охорони здоров'я України 23.09.2009 № 690 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України 12.07.2012 № 523) Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 р. за № 1010/17026 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань».

Випробування ліків

Спеціальні правила Закону про лікарські засоби (AMG) також застосовуються до клінічних досліджень ліків. Відповідно, інформація має бути надана в роз'яснювальній бесіді та має бути задокументована письмово. Деталі щодо змісту, форми та документації базуються на статті 29, параграфі 2, літері с Регламенту (ЄС) № 536/2014. Тому інформація повинна, зокрема, дозволити учаснику тестування або його законному представнику зрозуміти:

- характер, цілі, переваги, наслідки, ризики та недоліки клінічного випробування,
- права та гарантії захисту суб'єкта тестування, включаючи право відмовитися від участі або припинити участь у будь-який час без заподіяння будь-яких збитків,
- умови, за яких проводитиметься клінічне випробування, включаючи очікувану тривалість участі,
- альтернативні варіанти лікування, включаючи подальші заходи, якщо участь буде припинено.

Вони також мають бути вичерпними, стислими, чіткими, корисними та зрозумілими для неспеціалістів. Ці та інші деталі щодо змісту, форми та документації базуються на статті 29, параграфі 2, літері с Регламенту (ЄС) № 536/2014. Згода також повинна включати письмовий або електронний дозвіл на захист даних після відповідної інформації відповідно до розділу 40b параграфа 6 AMG.

Нездатність дати згоду та директиву дослідження

За умов спеціальної інформації відповідно до статті 29, абзац 2, літ. 2.1.5 (Нездатність дати згоду та побічна згода). Закон вимагає згоди законного представника, як правило, опікуна, а не лише уповноваженого представника (розділ 40b (1) AMG).

Люди, які не можуть дати згоду, також можуть брати участь у (тільки) групових дослідженнях, за умови, що зацікавлена особа, як доросла, яка все ще здатна дати згоду, визначила письмово, після медичної консультації, що якщо вони не можуть дати згоду, вони хотіли б взяти участь у певних корисних для групи клінічних випробуваннях, які ще не були неминучими на момент надання згоди на визначення (§ 40 b абз. 4 речення 3 AMG). Потім керівник повинен перевірити, чи твердження, зроблені відповідною особою, все ще стосуються поточної ситуації. Крім того, рішення про дослідження може бути неофіційно скасовано в будь-який час.

2.2 Перевірка та підтримка здатності до надання згоди

Наступні рекомендації надаються щодо оцінки здатності давати згоду, а також підтримки для досягнення здатності давати згоду у випадку деменції.

Запитання: Який основний зв'язок між деменцією та здатністю давати згоду?

1	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Діагноз деменції в принципі не виключає здатності пацієнта надавати згоду.	
	Література: Pennington et al. (2018) PMID: 30010696	
	100% (сильний) консенсус	

Особливою ознакою деменції є зниження когнітивних здібностей і здатності хворої людини вести самостійне життя. З певної стадії захворювання це пов'язано з втратою здатності давати згоду на медичні заходи.

Однак, використання медичних заходів для діагностики та лікування вимагає від зацікавленої особи здатності дати згоду, тобто природної здатності розуміти та контролювати, щоб мати можливість зрозуміти тип, значення, обсяг і ризику конкретного медичного заходу та мати можливість узгодити свою волю відповідно (див. 2.1).

(Не)здатність дати згоду не може впливати лише з медичного діагнозу чи функціонального розладу. Тому в кожному окремому випадку необхідно перевіряти, чи здатна особа дати згоду на проведення відповідного діагностичного чи лікувального заходу. Клінічний досвід, а також емпіричні дослідження показують, що діагноз деменції не виключає здатності до згоди, як такої (включно з Pennington et al., 2018). Особливо на легких і помірних стадіях деменції здатність давати згоду все ще може бути збережена.

Якщо зацікавлена особа не може дати згоду, необхідно перевірити ситуацію з юридичним представництвом. У разі необхідності потрібно вжити заходи для створення ситуації законного представництва з питань охорони здоров'я (див. 2.1).

Якщо існує заповіт, у якому викладені побажання щодо діагностики та лікування відповідної особи в той час, коли вона зберегла здатність судити та приймати рішення, ця директива є юридично обов'язковою. Лише ті заходи, які не підлягають відкладенню, можуть проводитися без згоди, якщо дозвіл не може бути отриманий вчасно та якщо вони відповідають передбачуваним бажанням пацієнта (див. 2.1).

Запитання: Як оцінюється здатність давати згоду на медичні заходи у випадках легкого когнітивного порушення або деменції?

2	Положення	Нове
---	-----------	------

	Станом на 2023
ЕК	Щоб оцінити здатність пацієнта надати згоду, слід оцінити його спроможність зрозуміти надану інформацію, особливості своєї хвороби та можливості її лікування, здатність виносити судження та приймати рішення, і на основі всього цього зробити загальну оцінку.
	Література: S2k-LL Einwilligungsfähigkeit bei Demenz, (AWMF: 108-001, 2020) Tesky et al. (2021) Vollmann (2008)
	100% (сильний) консенсус

В емпіричній літературі щодо здатності дати згоду існує здебільшого консенсус щодо критеріїв здатності дати згоду та їх операційної реалізації (Vollmann, 2008). Відповідно, можливість дати згоду існує, якщо пацієнт має наступні критерії щодо рішення, яке буде прийнято під час прийняття рішення (DGGG, DGPPN & німецького товариства неврології (DGN), 2020; Tesky та ін., 2021). Слід зазначити, що навіть у разі легкого когнітивного порушення та деменції можуть спостерігатися коливання когнітивних здібностей і, таким чином, потенційно також здатності дати згоду. Перш ніж розглядати критерії для здатності давати згоду, інформант повинен перевірити, чи мають можливі обмеження тимчасовий характер (наприклад, оборотний або мінливий) і чи можуть вони бути усунені в короткостроковій перспективі, якщо це необхідно. (DGGG, DGPPN & DGN, 2020).

Критерії дієздатності

а) Розуміння інформації: щоб перевірити розуміння інформації, слід використати відповідні запитання, щоб визначити, чи може пацієнт розвинути власне розуміння того, що йому чи їй потрібно вирішити, а також які ризики та потенційні переваги. (Запитання, наприклад: «Чи можете ви пояснити своїми словами, що ви зрозуміли?», «Яка мета лікування/обстеження?», «Які ризики?»).

б) Уявлення про хворобу та лікування: щоб перевірити розуміння хвороби та лікування, слід використати відповідні запитання, щоб визначити, чи усвідомлює пацієнт, що його фізичне або психічне здоров'я обмежене, і що існують і пропонуються варіанти лікування або полегшення проблеми зі здоров'ям. (Наприклад, запитання: «Як Ви зараз оцінюєте свій стан здоров'я?», «Так ми бачимо Вашу хворобу, Ви згодні з цим чи Ви маєте іншу оцінку?»).

с) Судження: щоб перевірити судження, слід використовувати відповідні запитання, щоб визначити, чи здатний пацієнт зрозуміти інформацію та отриману інформацію пов'язувати з можливими наслідками лікування, його життєвою ситуацією, його цінностями та інтересами, а також зважувати та

оцінювати їх. (Запитання, наприклад: «На вашу думку, які переваги лікування/обстеження для вас?», «Як це вплине на ваше повсякденне життя?»).

d) Повідомлення про рішення: слід перевірити, чи може пацієнт прийняти рішення та повідомити про нього. Повідомлене рішення слід перевірити, щоб переконатися, що воно було прийнято добровільно, виходячи з відповідного часу та етапу лікування. (Наприклад, запитання: «Чи не могли б ви ще раз чітко сказати мені, яке рішення ви прийняли після того, як ми все обговорили?»).

Нездатність дати згоду можна припустити, якщо принаймні один із згаданих критеріїв недостатньо виконаний (Grisso et al., 1997).

Запитання: чи існують інструменти для оцінки здатності давати згоду?

З	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (В)	Ми пропонуємо використовувати структуровані інструменти для оцінки здатності пацієнта надавати згоду, такі як McSAT-T, а у випадках, коли це неможливо в'яснити за допомогою цих засобів, проводити клінічну оцінку стану пацієнта.	
Можливість давати згоду: Дуже низька ⊕⊖⊖⊖	Література: Haberstroh et al. (2014) Müller et al. (2015) Weitere Hintergrundliteratur: ABA & APA (2008) Appelbaum (2010) PMID: 20549394 DGGG, DGPPN & DGN (2020) Dunn et al. (2006) PMID: 16877642 Gilbert et al. (2017) PMID: 29026293 Grisso et al. (1997) PMID: 9355168 Lamont et al. (2013) PMID: 23650907 Müller et al. (2017) PMID: 27825402 Pennington et al. (2018) PMID: 30010696 Sturman (2005) Sudo (2017) PMID: 27647045 Van Duinkerken et al. (2018) PMID: 30103326 Vollmann (2008) Vollmann et al. (2003) PMID: 14672255	
	97% (сильний) консенсус	

Оцінка згоди завжди є клінічним судженням. Просте використання оцінки психометричного тесту (наприклад, оцінка за Mini Mental State Examination (MMSE)) не може замінити її (Haberstroh et al., 2014). Тим не менш, результати нейропсихологічних тестів когнітивних функцій, які вважаються відповідними за даними Консорціуму для створення реєстру ХА (CERAD-NP), можуть бути корисно включені до оцінки здатності давати згоду.

Крім того, існують різні структуровані психометричні процедури, спеціально доступні для оцінки здатності дати згоду на медичні заходи, з яких лише MacArthur Competence Assessment Tools–Treatment (MacCAT-T) було перекладено німецькою мовою та підтверджено для німецькомовних країн.

Інструменти оцінки компетенції MacArthur – Лікування MacCAT-T

Grisso et al. (1997) розробили MacCAT-T, напівструктуроване інтерв'ю для оцінки здатності давати згоду на медичні заходи (Dunn та ін., 2006; Grisso та ін., 1997; Vollmann, 2008). MacCAT-T став найбільш широко використовуваним у міжнародному масштабі (Appelbaum, 2010) і – порівняно з іншими методами – має найбільші емпіричні докази (Dunn та ін., 2006; Gilbert та ін., 2017). Відповідно, зараз він використовується в численних дослідженнях поряд із клінічною оцінкою як «золотий стандарт» для оцінки здатності дати згоду при деменції (Van Duinkerken та ін., 2018).

MacCAT-T — це напівструктуроване інтерв'ю, яке необхідно адаптувати до відповідної ситуації згоди. Тривалість 20-25 хвилин. Інтерв'ю MacCAT-T починається з пояснення діагнозу та його симптомів, після чого йде планове лікування з перевагами та ризиками, а також їх пояснення, відсутності лікування або альтернативних методів лікування. Під час розмови перевіряється обґрунтування рішення про лікування та оцінюється, чи може пацієнт прийняти та повідомити про своє стабільне рішення щодо лікування. Оцінка чотирьох вищезазначених критеріїв (розуміння інформації, розуміння, судження та повідомлення рішення) здатності до згоди здійснюється в MacCAT-T з використанням сумарних оцінок відповідних підшкал. Щоб прийняти остаточне рішення, результати в MacCAT-T необхідно порівняти з іншою клінічною інформацією. Результат дослідження MacCAT-T сам по собі не дозволяє остаточно оцінити здатність давати згоду, оскільки, на думку авторів, завжди повинна проводитися клінічна інтерпретація результатів (Grisso et al., 1997; Sturmman, 2005). Vollmann та ін. (2003) вперше в німецькомовному світі використали MacCAT-T для оцінки здатності людей з деменцією давати згоду. У порівнянні з діагностичними групами депресії та шизофренії, деменція показала найбільші обмеження за чотирма критеріями здатності дати згоду, причому найбільший дефіцит спостерігався у сферах розуміння інформації та судження. Muller et al. (2017) використовували MacCAT-T для перевірки здатності дати згоду на медичний захід «прийом інгібіторів ацетилхолінестерази у людей з деменцією». Відповідно до Vollmann et al. (2008, 2003) показали дефіцит критеріїв здатності дати згоду у людей із деменцією, особливо у сферах

розуміння інформації та суджень. Vollmann та ін. (2003) та Muller et al. (2015) також змогли послідовно продемонструвати, що клінічні оцінки, зроблені лікуючими лікарями, були менш суворими порівняно з результатами в MacCAT-T. Haberstroh та ін. (2014) змогли показати, що оцінка здатності давати згоду за допомогою MacCAT-T дуже плутається з вербальною відповіддю (відгуком). Можна припустити, що це також стосується інших інструментів, розроблених для стандартизованої оцінки здатності давати згоду, оскільки вони також фіксують здатність давати згоду виключно вербально та висувають високі вимоги до вербальної відповіді. Тому рекомендується завжди використовувати заходи, які підтримують пам'ять, коли використовуються такі стандартизовані інструменти (див. розділ Підтримка функцій пам'яті за допомогою письмових посібників).

Інші інструменти для дійсної оцінки здатності давати згоду

Окрім MacCAT, у міжнародних дослідженнях використовуються інші інструменти для стандартизованої оцінки здатності давати згоду при деменції. Однак, на відміну від MacCAT-T, для цього немає доступних валідаційних досліджень німецькою мовою. До них належать інструмент здатності дати згоду на лікування (CCTI), тест оцінки компетентності Хопкінса (HSCAT), структуроване інтерв'ю для оцінки компетентності та некомпетентності (SICIATRI), які особливо підходять для оцінки здатності дати згоду на медичні заходи (систематичний огляд) (Pennington et al., 2018 та Van Duinkerken et al., 2018).

Огляд інших інструментів можна знайти в довіднику Американської асоціації юристів (ABA) і Американської психологічної асоціації (APA) (ABA/APA, 2008) і роботах Sturmann (2005), Dunn et al. (2006) і Lamont, Jeon & Chiarella (2013).

Крім того, існують стандартизовані рецензії інших компетенцій, таких як: спеціальні інструменти доступні у сфері фінансових і майнових справ (огляд у Sudo & Laks, 2017).

Структуровані рекомендації щодо оцінки здатності давати згоду

Для подальшої оптимізації оцінки здатності давати згоду структуровані процедурні рекомендації, що включають юридичну та психологічну експертизу, виявилися успішними (DGGG, DGPPN & DGN, 2020; ABA/APA, 2008). Спільний довідник Американської асоціації юристів і Американської психологічної асоціації (ABA/APA) представляє детальні інструменти, які можна використовувати для оцінки відповідних факторів, що впливають на здатність дати згоду. На додаток до інструментів, які дозволяють психометрично оцінити здатність до згоди, також можна знайти посилання про інструменти для оцінки нейропсихологічних симптомів або цінностей і установок у літніх людей. Посібник також містить інструкцію, яка структурує процес діагностики.

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Використання інструментів для оцінки здатності давати згоду має переваги у сприянні автономії та захисту пацієнта. Ризик нанести шкоду відсутній.

Достовірність доказів

Дуже низька

Ризик упередженості: висока, обмежена репрезентативність вибірки, лише від однієї робочої групи.

Безпосередність: здатність дати згоду вимірюється безпосередньо.

Узгодженість результатів: Послідовність в усіх дослідженнях.

Точність: низька, обмежена точна експлуатація конструкції.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть отримати дійсну оцінку своєї здатності дати згоду.

Ресурси

Застосування процесу займає багато часу. Реалізація в принципі можлива

Питання: як можна підтримувати здатність давати згоду при деменції легкого та помірного ступеня?

4	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми рекомендуємо пропонувати пацієнтам письмові резюме зі зрозумілим змістом і візуальною інформацією для уточнення усієї інформації, що обговорюється.	
Здатність давати згоду: Дуже низька ⊕⊖⊖⊖ Розуміння інформації: Дуже низьке ⊕⊖⊖⊖ Прийняття рішень: Дуже низьке ⊕⊖⊖⊖	Література: Mittal et al. (2007) PMID: 17272737 Palmer et al. (2018) PMID: 29182458 Poth et al. (2022) PMID: 34989288 Rubright et al. (2010) PMID: 20808101 Vollandes et al. (2009) PMID: 19477893 Weitere Hintergrundliteratur: Dymek et al. (1999) Gurrera et al. (2006) Kim et al. (2002) PMID: 11925276 Marson et al. (1996) PMID: 8618664 Mastwyk et al. (2014) PMID: 24784005	

	Moye & Marson (2007) PMID: 17284555 Span et al. (2015) PMID: 26217221
	97% (сильний) консенсус

Підтримка функцій пам'яті за допомогою письмових посібників

Порушення пам'яті є провідним симптомом деменції при ХА та інших формах деменції. Різні дослідження показують, що функції пам'яті тісно пов'язані зі здатністю давати згоду (Dymek та ін., 1999; Gurrera та ін., 2006; Marson та ін., 1996; Moye & Marson, 2007). У літературі існує консенсус щодо того, що здатність давати згоду може бути підтримана заходами з підтримки пам'яті. Підтримка шляхом додавання письмових допоміжних засобів була досліджена Mastwyk та ін. (2014) у якісному дослідженні, а також Mittal та ін. (2007) і Rubright та ін. (2010) у кількісних контрольованих дослідженнях. Ці дослідження дійшли висновку, що письмове викладення інформації може покращити процес отримання інформованої згоди для людей з легкою формою ХА. Повторення інформації за допомогою письмових резюме та спрощення основних елементів призводило до кращого розуміння інформації (Rubright та ін., 2010), але не було доведено жодного впливу на розуміння та судження. Kim та ін. (2002) також вказують, що люди з деменцією отримують особливу користь від письмових посібників, якщо вони подані великим шрифтом і легко читаються. У РКД Roth та ін. (2022) письмові допоміжні засоби використовували як частину комплексного втручання з підтримки прийняття рішень для людей з ХА легкого та помірного ступеня, при цьому, як і в дослідженнях Mittal та ін. (2007) і Rubright та ін. (2010), було виявлено вплив лише на розуміння інформації, але не на інші субшкали здатності давати згоду.

Підтримка візуальними та технічними засобами

На сьогоднішній день не існує контрольованих інтервенційних досліджень впливу наочних засобів (ілюстративних матеріалів) на інформування та оцінку здатності людей із деменцією давати згоду.

Ефективність технічних засобів досліджували неодноразово. Візуальні презентації на комп'ютері (Mittal et al., 2007) були сприйняті, як корисні, але не перевершували прості письмові посібники. Підтримка прийняття рішень на основі відео (Volandes et al., 2009) показала лише дуже незначні ефекти (тенденція). Інтерактивний веб-інструмент із чатом і функцією покрокового прийняття рішень (Span et al., 2015) продемонстрував обмеження у зручності використання для цільової групи людей із деменцією. Нещодавнє дослідження також показало, що використання мультимедійних інструментів не має суттєвого впливу на негайне розуміння або здатність дати згоду людей із деменцією Альцгеймерівського типу порівняно зі звичайною інформацією (Palmer et al., 2018).

Досі розглянуті технічні засоби є дуже різномірними з точки зору їхніх допоміжних функцій та зручності для користувача, і, здається, не перевершують письмові засоби з точки зору відповідних цільових змінних. Однак поки що це вдалося лише Мітталу та ін. (2007) і досліджено в прямому порівнянні.

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Використання методів для покращення здатності давати згоду покращує автономію пацієнта. Ризик нанести шкоду відсутній.

Достовірність доказів

Дуже низька

Ризик упередженості: висока, обмежена репрезентативність вибірки.

Безпосередність: здатність дати згоду вимірюється безпосередньо.

Узгодженість результатів: невідповідність між дослідженнями.

Точність: низька, обмежена точна експлуатація конструкції.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть знайти засоби, які б підвищили їхні можливості надавати згоду.

Ресурси

Можливе застосування процедури. Реалізація в принципі можлива.

Запитання: Які рамкові умови підтримують навчальний процес при деменції?

5	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо адаптовувати часові рамки, необхідні для отримання інформації пацієнтом та для оцінки його здатності надавати згоду, з темпом людини з деменцією та використовувати для цього зрозумілу неускладнену мову.	
	Література: Poth et al. (2022) PMID: 34989288 Rubright et al. (2010) PMID: 20808101 Weitere Hintergrundliteratur: Groen van de Ven et al. (2017) PMID: 28238420 Kemper & Harden (1999) Moye et al. (2006) PMID: 16423129	

	Schatz et al. (2017)
	97% (сильний) консенсус

Часові рамки просвітництва

Розгляд швидкості прийняття рішень по-різному формулюється, як вимога до надання інформації в процесі прийняття рішень людьми з деменцією (Groen van de Ven et al., 2017; Moye et al., 2006), але так наразі немає контрольованих досліджень впливу швидкості/часу на відповідні цільові розміри. Потреба людей із деменцією регулювати темп процесу прийняття рішень була продемонстрована в дослідженні якісного інтерв'ю Groen van de Ven та ін. (2017) і визначається як коригування темпу мовлення та шанобливе врахування індивідуального темпу надання інформації та тестування здатності давати згоду.

Мова при поясненні

Дослідження контрольованого втручання щодо впливу чіткої мови на інформовану згоду людей із деменцією ще не опубліковано. Однак існує РКД Rubright та ін. (2010), які використовували чітку мову (що визначається як «використання мови на рівні читання у шостому класі») у письмовому резюме інформації, наданої в інформованій згоді. Вони змогли показати, що ця комбінація чіткої мови та короткого викладу наданої інформації покращила розуміння інформації, але не розуміння хвороби, лікування та судження, як наступних субшкал здатності дати згоду.

Дослідження Schatz та ін. (2017) за участю людей похилого віку без когнітивних порушень досліджували вплив різних форм мови на письмову інформацію та вказували на те, що використання так званої «розвиненої простої мови» (застосування розробок і зменшення складності) покращує розуміння письмової інформації в медицині та сприяє заходам. Kemper і Harden (1999) у дослідженні контрольованого втручання також продемонстрували значний вплив «розробленої простої мови» як розмовної мови на розуміння літніми людьми в іншому контексті. У контрольованому рандомізованому дослідженні Roth та ін. (2022) «Розроблена проста мова» була використана як частина комплексного втручання з підтримки прийняття рішень для людей із ХА, при цьому, як і в дослідженні Rubright та ін. (2010), було виявлено вплив лише на розуміння інформації, але не на інші субшкали здатності давати згоду.

Запитання: чи можуть допоміжні засоби прийняття рішень (“Decision Aid”) допомогти у прийнятті рішення представниками пацієнтів (опікунів)?

6	Положення	Нове Станом на 2023
---	-----------	------------------------

Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	При прийнятті рішень опікунами людей із помірною та важкою деменцією ми пропонуємо використовувати допоміжні засоби.
Конфлікт прийняття рішень: низький ⊕⊕⊖⊖ Якість спілкування та прийняття рішень: Низька ⊕⊕⊖⊖ Збільшення знань: Низьке ⊕⊕⊖⊖	Література: Ersek et al. (2014) PMID: 23291316 Hanson et al. (2011) PMID: 22091750 Hanson et al. (2017) PMID: 27893884 Snyder et al. (2013) PMID: 23273855 Weitere Hintergrundliteratur: Davies et al. (2019) PMID: 31347482
	100% (сильний) консенсус

«Допоміжні засоби для прийняття рішень» повинні направляти особу, яка приймає рішення, через процес прийняття рішень і роз'яснити переваги та ризики різних варіантів. Вони можуть мати різні форми, такі як брошури, відео або веб-інструменти (Davies et al. 2019). Допоміжні засоби для прийняття рішень пояснюють рішення, яке необхідно прийняти, та підсумовують варіанти, а також їхні потенційні переваги та ризики. Вони визначаються як втручання, призначені допомогти людям приймати конкретні та продумані рішення між варіантами (включаючи статус) (Davies та ін. 2019). Попередні дослідження особливо стосуються впливу допомоги у прийнятті рішень на опікунів осіб, які приймають рішення, людей із помірною або важкою деменцією. Кілька рандомізованих контрольованих інтервенційних досліджень досліджували письмові та технічні посібники для прийняття рішень для близьких родичів у різних ситуаціях прийняття рішень.

Hanson та ін. (2017) досліджували комбіновану допомогу в прийнятті рішень, яка складалася з 1) відео та 2) структурованої зустрічі між представником і міждисциплінарною командою з догляду в одному сліпому кластерному рандомізованому дослідженні (N = 302 діади). Підтримка прийняття рішень включала роль опікуна, прогноз і цілі догляду та медичне лікування прогресуючої деменції, підходи до лікування, особисті цілі та цінності, плюси і мінуси кожного рішення. Допомога в прийнятті рішень показала значний вплив на якість спілкування між професійними опікунами та родичами людей із помірною та важкою деменцією.

Snyder et al. (2013), Hanson et al. (2011) і Ersek et al. (2014) досліджували те саме втручання в кластерних РКД (N = 256 діад). Досліджено допоміжну літературу з прийняття рішень, що складалася з друкованої письмової інформації про деменцію, варіанти годування залежно від прогресування хвороби, а також переваги та недоліки штучного харчування/годування пацієнта порівняно з оральним прийомом їжі зі сторонньою допомогою. Hanson et al. (2011) змогли показати, що допомога в прийнятті рішень покращила якість рішень для

опікунів, зменшила конфліктність прийняття рішень і збільшила частоту спілкування з професійними медсестрами. Snyder et al. (2013) показали значне покращення знань про варіанти харчування та зменшення конфліктів у прийнятті рішень серед родичів. Ersek et al. (2014) також показали покращення у спілкуванні між родичами та професійними опікунами, але не змогли відтворити вплив на конфлікт родичів під час прийняття рішень.

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Використання методів, які краще інформують близьких родичів для прийняття рішень, також, ймовірно, принесе користь людині з деменцією. Ризик нанести шкоду відсутній.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередженості: помірна, обмежена репрезентативність вибірки.

Безпосередність: знання або здатність приймати рішення вимірювалися безпосередньо.

Узгодженість результатів: в основному узгоджені в усіх дослідженнях

Точність: низька, обмежена точна можливість використання вимірюваної конструкції (наприклад, надійність рішення).

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хотіли б бачити покращення здатності своїх представників приймати рішення.

Ресурси

Можливе застосування процедури. Реалізація в принципі можлива.

Запитання: як потрібно інформувати пацієнтів?

7	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Пацієнти та, якщо необхідно, їхні опікуни повинні бути проінформовані про результати обстеження та їх інтерпретацію під час медичної консультації в контексті, що відповідає індивідуальній ситуації хворої людини та її опікунів. Тип і зміст інформації залежать від їх індивідуальної потреби та бажання отримати інформацію, а також від стану особи, на яку це впливає. Немає надійних доказів переваг інформації створеної згідно керівництва або іншим чином стандартизованої інформації.	

	Література: IQWiG (2021) V20-03E
	100% (сильний) консенсус

Діагноз деменції разом з етіологічною класифікацією є серйозною інформацією для пацієнтів та їхніх родичів, яка може призвести до внутрішньо-індивідуального та міжособистісного психологічного стресу. Цю обставину необхідно враховувати, щоб забезпечити максимально можливий рівень діагностичної достовірності до повідомлення діагнозу та надати інформацію про діагноз, правдиву для хворої людини, її родичів та оточення. Крім назви діагнозу, інформація також повинна містити інформацію про варіанти лікування, способи боротьби з хворобою та прогноз.

Залежно від прогресування захворювання процес навчання і консультування має тривати безперервно та адаптуватися до мінливих потреб людей із деменцією та їхніх родичів, які піклуються про них.

Запитання: Чи є використання інформації створеної згідно настанови або іншим чином стандартизованої інформації про початковий діагноз деменції кращим за інформацію без таких засобів?

IQWiG Evidenzbericht Nr. 1024 (Auftrag: V20-03E) – Структурована інформація про первинний діагноз, повний звіт дивіться у форматі PDF у додатку

Запитання

Було розглянуто наступне питання:

- Представлення доказів щодо впливу інформації створеної згідно настанови або іншим чином стандартизованої інформації про початковий діагноз порівняно з відсутністю або не структурованою інформацією для людей із деменцією та їхніх опікунів (дослідницьке запитання 1).

Якщо на основі наявних досліджень не буде можливим відповісти на це питання, то буде розглянуто наступне питання:

- Представлення доказів щодо досвіду людей із деменцією та їхніх опікунів щодо інформації створеної згідно настанови або іншим чином стандартизованої інформації про початковий діагноз, особливо щодо прийнятності та здійсненності втручання (дослідницьке запитання 2).

Методи

Критерії для включення кількісних досліджень (дослідницьке питання 1)

Популяція

Дослідження за участю людей із легкою та важкою деменцією будь-якої етіології та їхніх опікунів були включені до представлення доказів.

Дослідження, які включали лише опікунів людей із легкою та важкою деменцією, були виключені.

Тестове та порівняльне втручання

Втручання, яке підлягало перевірці, полягало в регламентованому або іншому стандартизованому процесі роз'яснення (наприклад, орієнтованому на рекомендаціях) з первинної діагностики (діагностичні процедури та їх результати, включаючи біомаркери).

Поради та підтримка поза процесом роз'яснення були виключені, якщо вони не були підкомпонентами регламентованих і стандартизованих процедур інформування пацієнтів (наприклад, підготовка до отримання інформації, консультація та підтримка після отримання інформації/роз'яснення).

Порівняльне втручання не містило або було неструктурованою інформацією під час первинної діагностики.

Кінцеві точки

Представлення доказової бази для мануалізованого або іншим чином стандартизованого інформаційного процесу про початковий діагноз ґрунтувалося на кінцевих точках, які були визначені настановною групою та віднесені до категорії «важливих для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з деменцією або їхніх опікунів:

Кінцеві точки, пов'язані з пацієнтами

психологічні симптоми та поведінкові симптоми (загальне значення)
якість життя
повсякденні навички
задоволення

Кінцеві точки, пов'язані з опікунами

тягар
симптоми депресії

Види досліджень

Для того, щоб підготувати звіт про докази, для відповіді на запитання було враховано наступні докази.

РКД, якщо вони проводяться методологічно адекватним чином і відповідають відповідному питанню, підлягають найменшій невизначеності в результатах. Таким чином, вони забезпечують найбільш надійні результати для надання доказів медичного втручання. Якщо РКД не були доступні в достатній кількості та/або якості для порівняння, дослідження з нижчим рівнем доказовості (наприклад, порівняльні когортні дослідження) були включені до представлення доказів. Важливим аспектом надійності результатів у нерандомізованих порівняльних дослідженнях є контроль за спотворюючими факторами, наприклад, з використанням багатофакторних статистичних методів. Повинна бути присутня контрольна група.

Тривалість навчання

Обмежень щодо тривалості дослідження не було.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період видання

Дослідження з датою публікації з 2000 року були включені до представлення доказів.

Класифікація результатів доказів

Щоб відповісти на запитання дослідження 2 про досвід людей із деменцією та їхніх родичів щодо інформації створеної згідно Настанови або іншим чином стандартизованої інформації про початковий діагноз, можна було включити лише 1 дослідження. У цьому дослідженні взяли участь 30 діад пацієнт-родич. Різноманітні методи збору даних (запис роз'яснювальної розмови, відкриті інтерв'ю віч-на-віч через тиждень після роз'яснювальної розмови, фокус-групи та польові спостереження) призвели до високої щільності даних. Результати цього якісного первинного дослідження були віднесені до категорій досліджень, що мають відношення до цього звіту про докази, і узагальнені за допомогою аналізу контенту.

На рівні дослідницьких категорій задоволеності, прийняття та реалізації результати з точки зору як тих, хто постраждав, так і їхніх опікунів показують переважно позитивний досвід структурованого навчального процесу. Крім того, вони містять пропозиції щодо його покращення. Довіра до представлених тут результатів була оцінена як помірна. Зниження на один рівень відбулося через те, що можна було включити лише 1 дослідження.

Оцінка довіри до результатів дослідження по відношенню до відповідного результату синтезу за допомогою критерію узгодженості результатів GRADE-CERQual була опущена, оскільки, відповідно до підходу GRADE-CERQual, це здається розумним лише для синтезу якісних доказів на основі кількох первинних досліджень. Відповідно, твердження щодо загальної оцінки довіри до наведених тут результатів ґрунтується на 3 із 4 критеріїв GRADE-CERQual (методологічні обмеження, точність/відповідність результатів та релевантність даних)

У дослідженні не було подано даних за наступними категоріями: психічні симптоми та поведінкові симптоми, якість життя та повсякденні навички з перспективи пацієнтів, а також стрес і депресивні симптоми з перспективи родичів і загальної категорії обстеження.

Очевидна відсутність кількісних доказів та ідентифікація лише 1 якісного дослідження підкреслює прогалину в дослідженнях. Навіть при першому погляді на різні національні та міжнародні рекомендації з теми деменцій видно, що рекомендацій щодо структурованого або стандартизованого процесу роз'яснення не було сформульовано. Тому там загалом йдеться лише про освітній процес та його значення. На основі цього контексту, ми також не можемо дати рекомендацію щодо використання стандартизованого або іншого типу

структурованого роз'яснювального процесу в цій настанові. (IQWiG, 2021, V20-03E)

Запитання: що має включати інформація, як частина початкового діагнозу?

8	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо, щоб, окрім медичної та психосоціальної інформації, пацієнтам також надавалася інформація стосовно можливостей допомоги та підтримки, про медичне страхування та догляд, про інші соціальні виплати і про організації для пацієнтів та їхніх родичів.	
	100% (сильний) консенсус	

Медичні поради повинні доповнюватися консультаційними послугами інших професій та консультативними установами, де, наприклад, теми доступу до соціального права та медичних послуг із SGB V, SGB IX, SGB XI та SGB XII, довіреності на охорону здоров'я та «Закон про догляд», варіанти психосоціальної допомоги для опікунів і коригування середовища проживання можуть бути в центрі уваги. Наскільки відомо, слід також вказати очікуваний вплив хвороби на, наприклад, життя в сім'ї, підтримку участі в суспільстві, фінансові наслідки (наприклад, аспекти страхування чи інші пенсійні питання (наприклад, вихід на пенсію)). Постачальники таких послуг включають, наприклад, спеціальні амбулаторні консультаційні центри для людей із деменцією та їхніх опікунів, центри догляду, а також соціальні служби лікарень і організацій для пацієнтів та їхніх опікунів.

Запитання: чи слід пропонувати попереднє планування медичної допомоги?

9	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо впровадження планування медичної допомоги на етапі, коли ще можливе прийняття рішень (Advance Care Planning, ACP) та його підтримку через інструменти для прийняття рішень.	
Здатність приймати рішення щодо лікування:	Література: Austin et al. (2015) PMID: 25985438 Brazil et al. (2018) PMID: 28786323	

Помірний ⊕⊕⊕⊖ «Кінцевий результат» догляду з точки зору пацієнта, сім'ї чи системи охорони здоров'я: помірний ⊕⊕⊕⊖ Невпевненість у прийнятті рішень родичами, що здійснюють догляд: помірна ⊕⊕⊕⊖ Залучення пацієнта у розмовах про лікування наприкінці життя: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Kelly et al. (2019) PMID: 31177997 Sævareid et al. (2019) PMID: 31200952
	97% (сильний) консенсус

Попереднє планування медичної допомоги (АСР) стосується процесу спілкування між пацієнтами та їхніми опікунами з професіоналами, ідеально підготовленими з АСР, під час якого медичні, медсестринські та інші аспекти, які можуть виникнути в майбутньому, коли хвороба прогресує, обговорюються та визначаються плани дій. АСР служить для того, щоб діяти в інтересах зацікавленої особи у випадку відсутності здатності дати згоду, коли хвороба прогресує.

У систематичному огляді та мета-аналізі понад 30 досліджень АСР було показано, що АСР можна успішно застосовувати в різних умовах. У стаціонарних установах АСР має безпосередній вплив на аспекти догляду та обслуговування, а також на ситуацію та процес в кінці життя. У домашніх умовах якість життя може бути покращена за допомогою АСР (Kelly et al., 2019).

Систематичний огляд РКД показав, що допоміжні засоби прийняття рішень (наприклад, брошури, відео) можуть підтримувати процес АСР (Austin et al., 2015)

У кластерно-рандомізованому дослідженні в 24 будинках для літніх людей було показано, що АСР призводить до зменшення невизначеності під час прийняття рішень родичами щодо догляду та обслуговування/забезпечення людей із прогресуючою деменцією (Brazil et al., 2018).

У кластерному рандомізованому дослідженні у 8 палатах закладу догляду командне втручання призвело до більшої кількості обговорень наприкінці життя та кращої оцінки побажань і страхів мешканців, а також кращої адаптації догляду до бажань пацієнтів (Savareid et al., 2019).

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Попереднє планування догляду може покращити ситуацію пацієнтів із серйозною деменцією та ситуацію наприкінці життя в індивідуальному сенсі, а тому є корисним. Ризик нанести шкоду відсутній.

Достовірність доказів

Середня

Ризик упередженості: помірний, обмежена репрезентативність вибірки.

Безпосередність: Кінцеві точки вимірювалися безпосередньо.

Узгодженість результатів: в основному узгоджені в усіх дослідженнях.

Точність: низька, обмежена точна можливість використання вимірюваної конструкції (наприклад, надійність рішення).

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що постраждалі хочуть, щоб їхня допомога на пізній стадії захворювання була розроблена відповідно до їхніх ідей.

Ресурси

Процедура складна. Реалізація в принципі можлива.

2.3 Придатність до водіння з деменцією або легким когнітивним розладом

10	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Людам з помірною та тяжкою деменцією заборонено керувати автомобілем, тоді як таку здатність у осіб із легкою деменцією потрібно оцінювати в кожному конкретному випадку. Незалежно від тяжкості деменції пацієнтові необхідно надати інформацію про безпеку під час водіння. (Інформація про безпеку §630c BGB)	
	Література: Chee et al. (2017) PMID: 28917504 Hird et al. (2017) PMID: 27983557 Hird et al. (2016) PMID: 27176076 Iverson et al. (2010) PMID: 20385882 Lundberg et al. (1997) PMID: 9071442	

	Man-Son-Hing et al. (2007) PMID: 17537088 Piersma et al. (2016) PMID: 26910535 Piersma et al. (2018a) PMID: 30390211 Piersma et al. (2018b) PMID: 29189301 Papoport et al. (2018) PMID: 29527643 Toepper et al. (2019) PMID: 31386780 Turk & Dugan (2014) PMID: 24413539
	100% (сильний) консенсус

11	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо, щоб пацієнти з легкою деменцією або легкими когнітивними розладами (ЛКР) проходили оцінку здатності керувати автомобілем принаймні раз на рік і частіше, якщо прогресування хвороби є клінічно значущим.	
	Література: -	
	85% консенсус	

Підготовка до водіння означає загальну здатність безпечно керувати транспортним засобом під час руху. Здатність керувати транспортним засобом визначається ситуаційною спроможністю, яка, наприклад, може бути порушена у випадках транзиторних/перехідних захворювань. Здатність керувати автомобілем є регулярною темою обговорення при первинній діагностиці деменції, а також впливає на медичні зобов'язання щодо надання інформації. На стадії легкого когнітивного розладу та легкої деменції немає принципового обмеження у здатності керувати автомобілем, але це потрібно оцінювати в кожному конкретному випадку. При помірній або тяжкій деменції здатність керувати автомобілем більше неможлива.

Люди з деменцією повинні бути проінформовані на ранній стадії про те, що деменція призведе до втрати ними здатності керувати автомобілем, навіть якщо вони все ще готові керувати автомобілем на момент встановлення діагнозу («навчання з питань безпеки»). Ненадання цієї інформації є помилкою лікування. Інформація повинна бути чітко задокументована. Завжди потрібно докладати зусиль, щоб хвора людина своєчасно з власної ініціативи утрималася від керування автомобілем. Для цього можуть знадобитися вичерпні та повторні поради.

Якщо особа з деменцією продовжує керувати автомобілем і не може керувати автомобілем, незважаючи на те, що її поінформували про ризик і попросили припинити керування транспортним засобом, лікар може, незважаючи на свій основний обов'язок зберігати конфіденційність, повідомити

про це відповідальний регуляторний орган або управління автомобільного транспорту, щоб захистити інших учасників дорожнього руху та саму зацікавлену особу, але не зобов'язаний це робити. Передумовами є конкретні ознаки небезпеки та безуспішні спроби переконати відповідну особу припинити керування. Це потрібно ретельно задокументувати.

Специфічні симптоми, які можуть погіршити здатність керувати автомобілем при деменції, це, зокрема, розлади орієнтації в просторі, порушення сприйняття простору та оперативної пам'яті, а також знижена здатність швидко сприймати складні ситуації. Крім того, можливі порушення координації рухів і неадекватне гальмування автоматичних реакцій. Ступінь порушення варіюється залежно від підтипу та тяжкості деменції (Iverson et al., 2010; Toepper & Falkenstein, 2019).

Більшість досліджень присвячено деменції при ХА. Як на симуляторі водіння, так і в реальних ситуаціях, люди з цим захворюванням демонструють значні обмеження порівняно зі здоровими людьми. Більше половини людей із деменцією Альцгеймерівського типу не склали б іспит з водіння (Chee та ін., 2017; Hird та ін., 2016; Man-Son-Hing та ін., 2007; Piersma та ін., 2016; Toepper & Falkenstein, 2019).

Люди з ЛСД демонструють ризикований та імпульсивний стиль водіння в реальному житті та на симуляторах через порушення виконавчих функцій і втраченого контролю над навичками водіння, і вони частіше спричиняють аварії (Iverson та ін., 2010; Toepper & Falkenstein, 2019). Крім того, їм, зазвичай, бракує розуміння особливостей своєї хвороби та адекватного сприйняття ризику. Приблизно 50% людей із ЛСД не склали б іспит з водіння на ранніх стадіях захворювання (Turk & Dugan, 2014).

Є лише кілька досліджень щодо інших деменцій, не пов'язаних з ХА. Вони також свідчать про порушення поведінки за кермом і ймовірність провалу іспитів із водіння у понад 50% (Piersma et al., 2018; Toepper & Falkenstein, 2019).

Порівняно зі здоровими людьми, люди з легкими когнітивними розладами часто демонструють незначне зниження навичок під час реального водіння та/або на симуляторі водіння. Зазвичай, це стає очевидним лише у складних ситуаціях під час керування транспортним засобом. Коморбідна депресія має більший вплив на здатність керувати автомобілем у цій групі пацієнтів, ніж у людей з депресією без когнітивних порушень (Hird та ін., 2016; Hird та ін., 2017; Toepper & Falkenstein, 2019).

На даний момент немає досліджень щодо використання велосипедів з електродвигуном у цієї категорії хворих.

2.3.1 Діагностика придатності до водіння

12	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього	Ми пропонуємо, щоб у випадках легкої деменції та легких когнітивних розладів спроможність пацієнта	

(В)	керувати автомобілем перевірялася за допомогою оцінки його анамнезу, пов'язаного з керуванням автомобілем, у поєднанні з нейропсихологічним тестуванням з використанням тестів, які включають питання стосовно правил дорожнього руху, і, у разі сумнівів, перевіряти ці спроможності на симуляторі або в реальному житті.
Здатність водіння: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Hird et al. (2016) PMID: 27176076 Додаткова довідкова література: Bennett et al. (2016) PMID: 27253511 Fuermaier et al. (2017) PMID: 27623685 Joseph et al. (2014) PMID: 25040793 Piersma et al. (2016) PMID: 26910535 Piersma et al. (2018a) PMID: 30390211 Schlag et al. (2019)
	100% (сильний) консенсус

Детальний клінічний анамнез та анамнез, пов'язаний з керуванням транспортним засобом (включаючи анамнез третьої сторони), диференційоване нейропсихологічне обстеження, пов'язане з водінням, і, якщо можливо, обстеження на симуляторі водіння є методами перевірки здатності керувати автомобілем у випадках легкої деменції та легких когнітивних розладів. Індивідуальні процедури дозволяють отримати відносно хорошу оцінку, особливо нейропсихологічне тестування. Тестування повинно проводитися в спеціалізованих установах. Слід реєструвати різні функції, пов'язані з керуванням автомобілем, такі як виконавчі функції, увага та просторово-зорові функції (Bennet et al., 2016; Hird et al., 2016). Комбінуючи методи, значення можна максимізувати (Bennett et al., 2016; Fuermaier et al., 2017; Joseph et al., 2014; Piersma et al., 2016). Якщо результат описаної діагностики є неоднозначним або граничним, пацієнту можна рекомендувати пройти тестування за кермом у інструктора з водіння (feedback drive) (Schlag et al., 2019).

Індивідуальні тести не є прогностичними. Тест міні-психічного статусу (MMSE) сам по собі не дозволяє оцінити здатність керувати автомобілем у людей із легкою деменцією (Joseph et al., 2014, Fuermaier et al., 2017, Piersma et al., 2018).

В анамнезі, пов'язаному з водінням, слід запитувати про річну продуктивність водіння, уникнення водіння, помилки водіння та небезпеку дорожнього руху, незначні пошкодження та (майже) нещасні випадки, а також власну та оцінку іншими людьми придатності керувати транспортним засобом (Piersma et al. , 2016; Joseph et al., 2014).

Посилання також робиться на перелік «Відповідних процедур тестування та пристроїв як частини оцінки придатності до водіння або перевірки придатності відповідно до розділу 11, параграф 9 Указу про водійські права (FeV)» від Федерального науково-дослідного інституту автомобільних доріг (BASt):

<https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-erkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480> (Stand: 22.06.2023).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Перевага оцінки придатності до керування автомобілем полягає в тому, що вона захищає пацієнтів від небезпечного водіння та аварій. Немає жодного ризику для пацієнта, пов'язаного з перевіркою його здатності керувати автомобілем. Існує високий ризик керування автомобілем у нетверезому стані.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередження: помірний, зразки лише сумнівно репрезентативні

Безпосередність: Непряма, здатність керувати транспортним засобом завжди оцінюється лише приблизно.

Узгодженість результатів: по суті узгоджені, але багато різних підходів до дослідження.

Точність: помірна, лише наближення здатності до водіння.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Деякі пацієнти захочуть оцінити свою здатність до керування автомобілем, інші – ні, оскільки тест може супроводжуватися порадою припинити їздити за кермом.

Ресурси

Застосування процедури займає багато часу. Спеціальна компетенція доступна не скрізь.

3. Діагностика

3.1 Загальні рекомендації з діагностики

Під поняттям деменції розуміють зниження або втрату когнітивних функцій і повсякденних навичок. Здебільшого прогресуючий перебіг захворювання призводить до порушень часово-просторової орієнтації, комунікативних навичок, автобіографічної ідентичності та особистісних рис. Часто тяжка стадія деменції характеризується повною безпорадністю та

залежністю від зовнішнього/навколишнього середовища. Люди з деменцією мають підвищений ризик супутніх захворювань та меншу тривалість життя. Через ці характеристики деменцію слід сприймати як серйозне захворювання.

Для пацієнтів та їх опікунів діагноз, прогресування когнітивних розладів, зміни в поведінці та соціальна ізоляція можуть призвести до сильного емоційного стресу. Фізичне навантаження на опікунів виникає також через фізичний догляд за пацієнтом та внаслідок порушення денно-нічного ритму хворої людини. Особа, яка доглядає за пацієнтом, має підвищений ризик психічних і фізичних захворювань. Як пацієнти так і їх родичі, а також особи, які доглядають за ними, часто мають страхи та упередження щодо діагнозу деменції. Причинами цього є специфічні симптоми деменції з втратою особистісних характеристик, незалежності та автономії, а також припущення про відсутність терапевтичних можливостей і все ще обмежену ефективність доступних на сьогоднішній день методів лікування. Крім того, все ще існує думка, що деменція є частиною нормального процесу старіння.

На противагу цьому, у медичній науці деменція розглядається як захворювання з нейропатологічними корелятами та клінічними симптомами. На основі цієї моделі за останні роки було досягнуто значного прогресу в розумінні основної патофізіології, клінічного перебігу і, таким чином, прогнозу різних видів деменції. У той же час, досягнуто значного прогресу в області ранньої та диференційної діагностики деменції за допомогою біомаркерів. У майбутньому очікуються нові методи її лікування.

Метою діагностики деменції є інформування пацієнта та його опікунів про етіологію, симптоми, прогноз, терапію та профілактичні заходи. Це є основою для лікування та догляду за пацієнтами та їхніми опікунами. Симптоми деменції є динамічними та прогресуючими, тому багато терапевтичних та профілактичних підходів слід використовувати на ранніх стадіях захворювання, що вимагає ранньої діагностики цього захворювання.

На тлі різних симптомів, прогнозу і терапевтичних можливостей, на додаток до синдромального діагнозу деменції або ЛКР, необхідна етіологічна диференціальна діагностика, яка ґрунтується на клінічному та нейропсихологічному обстеженні. Вона необхідна для надання адекватної консультації та призначення правильної терапії пацієнтам та їхнім опікунам. Крім того, це має дозволити ідентифікувати не дегенеративні або не судинні причини синдрому деменції, щоб у разі необхідності розпочати специфічну терапію. Окрім нейропсихологічної діагностики, для етіологічної класифікації деменції доступні біомаркери та методи візуалізації.

Діагностика синдрому деменції та постановка клінічного діагнозу повинна бути виконана з урахуванням усієї інформації, яка є в кожному конкретному випадку.

Запитання: як рано слід діагностувати деменцію?

13	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Своєчасна діагностика є основою для лікування та догляду за пацієнтами з деменцією і повинна бути доступна для всіх, хто страждає на цю хворобу.	
	Література: Dubois et al. (2016) PMID: 26484931	
	97% (сильний) консенсус	

У міжнародній дискусії про правильний час для діагностики деменції утвердилося поняття «своєчасна діагностика». Термін відноситься до моменту встановлення діагнозу, який дає можливість хворій людині отримати в подальшому найкраще лікування та догляд. Це означає, що діагноз має бути поставлений у той час, коли можна використовувати ефективні методи лікування, що принесуть користь пацієнтам, наприклад, покращать симптоми або уповільнять прогресування захворювання. Поняття “своєчасної діагностики” однозначно не визначене, але часто передбачає діагностику на ранніх стадіях захворювання (Dubois et al., 2016).

Запитання: як діагностується деменція?

14	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо, щоб діагностика деменції включала клініко-синдромальний діагноз із зазначенням тяжкості та етіологічної класифікації на основі клінічних критеріїв та, за необхідності, з використанням додаткових інструментальних методів дослідження.	
	Література: ICD-10: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a)	
	83% (сильний) консенсус	

Синдромальна діагностика деменції базується на критеріях Міжнародної класифікації хвороб (МКХ)-10. Деменцію можна розділити на легку, середню та тяжку. Категоризація — це клінічна оцінка, заснована на ступені когнітивних і функціональних порушень. Для категоризації можна застосовувати широко використовуваний і міжнародно визнаний міні-тест оцінки когнітивного статусу (MMSE). Наступна класифікація за MMSE слугує лише орієнтиром і не визначає

класифікацію виключно на основі цього тесту. Важливо також враховувати, що форма деменції впливає на результати MMSE, наприклад, бали MMSE є значно нижчим у випадку афатичних симптомів, ніж у випадку амнестичних симптомів із аналогічною тяжкістю синдрому деменції.

Орієнтовна категоризація тяжкості деменції на основі MMSE:

Легкий ступінь тяжкості:	від 20 до 26 балів
Середній ступінь тяжкості:	від 10 до 19 балів
Тяжка деменція:	від 0 до 9 балів

Відповідно до МКХ-10 деменції кодуються етіологічно, якщо це можливо. Як правило, етіологічна класифікація ґрунтується на клінічних критеріях. Додаткова діагностика у вигляді біомаркерів та візуалізації є частиною критеріїв для окремих форм деменції.

Етіологічна класифікація деменції наступна:

- Хвороба Альцгеймера
- Судинна деменція
- Змішана деменція
- Лобово-скронева деменція з її підвидами
- Хвороба тілець Леві
- Деменція при хворобі Паркінсона.

Запитання: як діагностується легкий когнітивний розлад?

15	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Діагноз ЛКР має бути поставлений на основі клінічних даних і нейропсихологічних ознак когнітивного розладу з повністю або значною мірою збереженими повсякденними навичками та повною незалежністю у функціонуванні. Якщо вдається визначити етіологію, це слід додати до діагнозу.	
	Література: ICD-10: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a) ICD-11: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b) DSM-5: American Psychiatric Association (2013)	
	100% (сильний) консенсус	

ЛКР є важливим синдромом ранньої деменції або синдромом ризику розвитку деменції і все частіше діагностується у клінічній практиці. Існують

рекомендації щодо консультування та лікування ЛКР. ХА можна діагностувати вже на стадії ЛКР за допомогою біомаркерів.

Діагноз синдрому ЛКР виставляється при наявності ознак об'єктивної когнітивної недостатності, які представляють собою погіршення розумових функцій порівняно з попереднім вихідним станом, але які не є настільки серйозними, щоб перешкоджати незалежному функціонуванню. Порушення складних повсякденних розумових функцій сумісне з діагнозом ЛКР.

Діагноз ЛКР згідно з МКХ-10 (F06.7) має широке значення і стосується когнітивних розладів при різних, зокрема тимчасових, соматичних захворюваннях, які не досягають тяжкості деменції або делірію за даними Федерального інституту лікарських засобів та медичних виробів (BfArM, 2023a). Дозволяється кодування разом із ХА чи іншим доведеним нейродегенеративним захворюванням.

У майбутньому МКХ-11 (BfArM, 2023b) і в діагностичний та статистичний посібник із психічних розладів (DSM)-5 (APA, 2013) ЛКР визначається, як легкий нейрокогнітивний розлад також і в контексті специфічних нейродегенеративних захворювань, наприклад, ХА.

Питання: чи можна діагностувати ХА на стадії ЛКР?

16	Положення	Нове Станом на 2023
	Діагноз ХА також може бути встановлений на стадії ЛКР, якщо є типові симптоми і характерні біомаркери (патологія тау-білка та бета-амілоїду), що свідчать про наявність ХА.	
	Література: ICD-11: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b) DSM-5: American Psychiatric Association (2013) Dubois et al. (2021) PMID: 33933186	
	90% консенсус	

ХА розвивається дуже повільно і пацієнти, зазвичай, проходять стадію ЛКР. Перехід між ЛКР і деменцією не є чітко визначеним і діагностується за допомогою оцінки повсякденних навичок. За визначенням ЛКР може бути пов'язаний із незначними порушеннями в повсякденному житті, але при збереженні функціональної незалежності. Тому, диференціація ЛКР від деменції також залежить від індивідуальних здібностей, звичок та умов життя пацієнтів, інформації, наданої опікунами, та оцінки діагноста.

З огляду на це, Міжнародна робоча група (IWG) відмовилася від критерію порушення повсякденної діяльності та, відповідно, розмежування між стадією ЛКР та деменцією, як діагностичного критерію ХА. Згідно з критеріями IWG для

діагнозу ХА має бути присутній специфічний симптом, а також діагноз має бути доведений за допомогою біомаркерів. У цьому випадку ХА можна діагностувати, навіть якщо деменції ще немає.

Обов'язковим симптомом типової ХА є порушення пам'яті гіпокампального типу (наприклад, вимірюється за допомогою тесту на пригадування з підказкою). Атипові варіанти – це рання маніфестація у вигляді логопенічно-афатичного розладу або задньокіркового розладу.

Для підтвердження ХА, патологію амілоїду та тау-патологію необхідно підтвердити за допомогою діагностики СМР або позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) (Dubois et al., 2021).

Ця діагностична концепція сумісна з поняттям ЛКР при ХА згідно з DSM-5 та визначенням ЛКР при ХА згідно з МКХ-11.

Сучасні терапевтичні дослідження ХА включають стадію ЛКР та легкої деменції при ХА як цільову групу.

Діагностику ХА на стадії ЛКР не слід плутати з прогнозуванням або оцінкою ризику розвитку деменції в майбутньому при ЛКР за допомогою апаратної діагностики (див. рекомендації 32, 37, 42 і 44 у розділі інструментальної діагностики).

3.2 Виявлення деменції

Запитання: чи є доцільним проведення тестування в неспеціалізованих медичних установах для виявлення деменції у людей, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких спостерігаються когнітивні розлади та які погоджуються на таке обстеження?

17	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ Наполегливо рекомендуємо (А)	Для об'єктивізації когнітивних розладів у неспеціалізованих медичних установах, наприклад лікарем загальної практики, ми рекомендуємо проводити короткий когнітивний тест (наприклад, MMSE, Монреальський когнітивний тест (МОСА)) у разі, коли пацієнт самостійно повідомляє про когнітивні порушення, навіть якщо про них проактивно запитують, або при інших наявних ознаках деменції, за згодою пацієнта.	
Чутливість, специфічність, позитивне та негативне співвідношення вірогідності для	Література: Tsoi et al. (2015) PMID: 26052687	

діагностики деменції: Високий ⊕⊕⊕⊕	
	97% (сильний) консенсус

У принципі, пацієнти повинні мати можливість для виявлення у них деменції чи когнітивного розладу в неспеціалізованій медичній установі, наприклад у кабінеті сімейного лікаря чи в лікарні загального профілю. Відправною точкою може бути скарги пацієнта чи осіб, які за ним доглядають, на когнітивні порушення або позитивна відповідь на активне опитування під час медичної консультації. Якщо на цій підставі виникає підозра на ЛКР або деменцію, можна провести короткі когнітивні тести, щоб підтвердити цю підозру і, можливо, розпочати подальшу діагностику та/або терапію.

Мета-аналіз 149 досліджень із загальною кількістю учасників понад 49000 показав чутливість 81% і специфічність 89% для виявлення ЛКР або деменції за допомогою використання різних коротких тестів. У порівнянні з MMSE інші тести не були визнані кращими. Не було виявлено різниці між різними практиками (сімейний лікар, лікарня, амбулаторія, населення) (Tsoi et al., 2015).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Особи, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких вони спостерігаються, і які дають згоду на коротке когнітивне тестування, мають потенційну користь від діагностики деменції або ЛКР. Для осіб, які дають згоду на таке тестування, існує низький ризик нанесення шкоди від психологічного дистресу при виявленні когнітивного розладу. Цей низький ризик нанесення шкоди можна зменшити за допомогою адекватного клінічного менеджменту.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередженості: низький, дуже велика кількість досліджень і випадків.

Безпосередність: було надано, виявлення когнітивних розладів було виміряно по відношенню до затвердженого стандарту.

Постійність результатів: помірна постійність.

Точність: висока, порівняння з перевіреним стандартом.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: високий.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Люди, які погоджуються пройти тестування, з великою ймовірністю погоджуються з постановкою діагнозу когнітивного розладу.

Ресурси

Короткі когнітивні тести широко доступні і їх можна використовувати за низьку вартість.

Запитання: які тести найкраще застосовувати в неспеціалізованих медичних установах для виявлення ЛКР у пацієнтів, які повідомляють про когнітивні порушення або в яких спостерігаються симптоми когнітивних розладів і які погоджуються на таке обстеження?

18	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	У неспеціалізованих медичних установах, наприклад, лікарем загальної практики, ми пропонуємо використовувати МОСА замість MMSE для об'єктивізації ЛКР через його високу чутливість.	
Чутливість, специфічність, позитивна та негативна прогностична цінність, співвідношення правдоподібності для діагностики ЛКР порівняно з клінічним золотим стандартом діагностики: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Ozer et al. (2016) PMID: 26891238 Додаткова довідкова література: Kalbe et al. (2004), PMID: 14758579	
	90% консенсус	

Якщо у людини виникає підозра на наявність у неї когнітивного розладу, і вона погоджується на когнітивне тестування, чутливість для короткого тесту на деменцію (наприклад, MMSE) може бути недостатньою у випадку лише ЛКР. У такому випадку людина буде демонструвати нормальну працездатність, хоча має невеликі об'єктивні порушення, які можна об'єктивізувати. Тому для діагностики ЛКР необхідно використовувати тести з більшою чутливістю.

Систематичний огляд використання різних коротких когнітивних тестів при ЛКР показав, що AUC (площа під кривою) становить щонайменше 86% для МОСА (12 досліджень), тоді як AUC для MMSE (було виявлено 19 досліджень) лише в двох дослідженнях був вище 80% (82%, 86%), а в усіх інших – нижче 80%. Це свідчить про те, що МоСА перевершує MMSE у диференціації людей із ЛКР від здорових людей. (Ozer et al., 2016).

Існують інші тести, які можна використовувати для діагностики ЛКР, наприклад, у контексті ХА. У німецькомовному регіоні це включає, наприклад, DemTest (Kalbe et al., 2004).

Під час первинного скринінгового тестування рекомендовано звертати увагу на інші можливі симптоми, що можуть викликати або сприяти появі когнітивних розладів. Вони включають, наприклад, визначення симптомів депресії, як частини клінічного обстеження, так і за допомогою використання тестів для виявлення депресивних симптомів.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Для людей, які повідомляють про когнітивні порушення або в яких спостерігаються симптоми когнітивних розладів та які погоджуються на проходження більш короткого когнітивного тесту, доцільним є використання більш чутливого тесту порівняно з менш чутливим тестом.

Достовірність доказів

Помірна

Ризик упередженості: низький, велика кількість досліджень і випадків

Безпосередність: опосередковано виявлення когнітивних порушень вимірювалося по відношенню до золотого стандарту діагностики ЛКР, кілька прямих порівнянь тестів.

Постійність результатів: помірна постійність.

Точність: помірна, кілька прямих порівнянь тестів.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний для різниці між МОСА та MMSE.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Люди, які погоджуються на тестування, зазвичай хочуть отримати оцінку когнітивних розладів з високою чутливістю.

Ресурси

Короткі когнітивні тести широко доступні і мають низьку вартість. МОСА менш відомий і поширений, ніж MMSE.

Запитання: Яку роль відіграє опитування опікунів (зовнішній анамнез) у неспеціалізованих медичних установах для виявлення деменції або ЛКР у людей, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких спостерігаються симптоми когнітивних розладів і які погоджуються на таке обстеження?

Рівень рекомендацій: ↑↑ Наполегливо рекомендуємо це (A)	З метою діагностики деменції або ЛКР в неспеціалізованих медичних установах, наприклад у лікарні загальної практики, рекомендується провести опитування опікунів, за наявності та за згодою пацієнта, щодо функціональної здатності пацієнта
Чутливість, специфічність, AUC щодо патології Альцгеймера: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Liew et al. (2020) PMID: 32441837
	100% (сильний) консенсус

На самооцінку особи при сприйнятті діагнозу когнітивних розладів впливають численні аспекти. З одного боку, це призводить до переоцінки дефіциту, а з іншого – до його заниження. Недооцінювання може бути зумовлене соромом, самотигматизацією, зменшенням значення проблем або навіть нездатністю відчувати власні недоліки/порушення (анозогнозія). На додаток до когнітивного тесту, історія хвороби отримана від третьої сторони може допомогти оцінити ступінь порушення когнітивних і повсякденних функцій, що є ключовим для діагностики деменції, а також її розвитку. В окремих випадках пацієнт може не погоджуватися на проходження когнітивного тестування, але погоджується на опитування опікунів.

В американському дослідженні (деменція: N=2589, легкі когнітивні розлади: N=2510, контроль: N=5958) було виявлено чутливість 84,5% і специфічність 87,3% (AUC: 92,7%) для диференціації пацієнтів із деменцією порівняно з людьми без деменції за допомогою 4-пунктової версії МОСА та чутливість 90,9% і специфічність 88,6% (AUC: 95,9%) опитувальника функціональної активності (FAQ) для тієї ж диференціації. Комбіноване застосування виявило чутливість 91,7% і специфічність 90,8% (AUC: 97,0%). Опитування тільки опікунів, а також спільно опікунів і пацієнтів значно перевершували результати короткого тесту (Liew 2020).

У цьому ж дослідженні версія МОСА з 4 пунктів чутливість склала 80,8% і специфічність 80,0% (AUC: 88,5%) для диференціації людей із деменцією або ЛКР та людей без когнітивних розладів, а також чутливість 80,0% і специфічність 89,0% (AUC: 87,7%) при використанні опитування опікунів щодо повсякденного функціонування (FAQ) для тієї самої диференціації. Комбіноване застосування цих двох методів показало чутливість 85,2% і специфічність 85,7% (AUC: 92,9%). Така комбінація значно переважала обидва окремі методи (Liew, 2020).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Пацієнти, які повідомляють про когнітивні порушення або в яких спостерігаються симптоми когнітивних розладів та погоджуються на опитування опікунів, отримують переваги від опосередкованого опитування на додаток до короткого когнітивного тесту в сенсі більшої діагностичної точності. Просте опитування опікунів про функції пацієнта демонструє таку ж хорошу діагностичну точність, як проведення короткого когнітивного тесту. Пацієнти, які не погоджуються на проходження короткого когнітивного тесту або для яких такий тест не може бути проведений, але які погоджуються на анкетування своїх опікунів, отримують користь від такого діагностичного тесту.

Існує невеликий ризик нанесення шкоди пацієнтові, якщо він знає про свій діагноз ЛКР.

Достовірність доказів

Помірна

Ризик упередженості: помірний, одне дослідження велика кількість випадків.

Безпосередність: безпосередня, виявлення деменції або легкого когнітивного розладу вимірювалося по відношенню до золотого стандарту клінічного діагнозу за допомогою індивідуального та комбінованого підходів, які також безпосередньо порівнювалися.

Достовірність результатів: результати дослідження.

Точність: висока.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: високий для сімейного інтерв'ю щодо діагнозу деменції, деменція - низький у порівнянні з когнітивним тестом.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Пацієнти, які дають дозвіл на опитування своїх опікунів, зазвичай мають бажання діагностувати когнітивний розлад.

Ресурси

Структуровані опитування сімей, включаючи анкети, можна використовувати широко та економічно ефективно.

Запитання: Чи слід проводити безпідставне скринінгове тестування на когнітивні порушення за допомогою когнітивного тесту у осіб без когнітивних скарг і без спостереження когнітивних порушень з боку інших?

20	Положення	Нове Станом на 2023
----	-----------	------------------------

Рівень рекомендацій: ↓↓ Категорично проти (A)	З метою діагностики деменції або ЛКР в неспеціалізованих медичних закладах, наприклад у лікарні загальної практики, рекомендується провести опитування опікунів, за наявності та за згодою пацієнта, щодо його функціонального рівня.
Користь і шкода скринінгу щодо легких когнітивних розладів і деменції (якість життя, пов'язана з хворобою, симптоми депресії, симптоми тривоги, використання системи охорони здоров'я, попереднє планування): Дуже низький ⊕⊖⊖⊖	Література: Fowler et al. (2020) PMID: 31792940 Додаткова довідкова література: Patnode et al. (2020) PMID: 32129963 Wilson & Jungner (1968)
	100% (сильний) консенсус

Від діагностичної ідентифікації випадків слід відрізнити безпідставне скринінгове тестування осіб без скарг за допомогою когнітивного обстеження з метою виявлення когнітивних порушень або деменції.

Fowler та ін. (2020) провели клінічне дослідження, в якому 4005 пацієнтів (середній вік 74,2 року) з практик сімейної медицини були рандомізовані та обстежені на наявність деменції. Кінцевими точками дослідження були якість життя пов'язана з хворобою, симптоми депресії, симптоми тривоги, використання системи охорони здоров'я та перспективне планування протягом одного року. Не було різниці між тими, хто проходив скринінг, і тими, хто не проходив скринінг, щодо заявлених кінцевих точок (Fowler et al., 2020).

У звіті НТА (Health Technology Assessment), підготовленому Агентством з охорони здоров'я та якості США для Цільової групи з питань профілактичних служб США, проаналізовано шкоду та користь такого скринінгу порівняно з відсутністю скринінгу. Аналіз охоплював людей старше 65 років. Автори знайшли лише вищезгадане дослідження Fowler та ін. (2020), присвячене лонгітюдним питанням про користь і шкоду попереднього скринінгу. Крім того, автори провели мета-аналіз діагностичних параметрів скринінгових інструментів і виявили подібні результати до попереднього мета-аналізу (див. 3.2.1.1.1). Крім того, були оцінені фармакологічні та нефармакологічні варіанти лікування. Автори дійшли висновку, що когнітивні короткі тести підходять для виявлення когнітивних порушень під час безпричинного скринінгу, але загалом немає достатніх доказів, щоб рекомендувати безпричинний скринінг на

когнітивні порушення/обмеження. Також немає доказів шкоди від їх проведення (Patnode та ін., 2020).

За даними ТТГ, безпричинний скринінг рекомендований лише в тому випадку, якщо (1) захворювання можна достовірно діагностувати, (2) без раннього виявлення вона не була б своєчасно діагностована, а своєчасна діагностика необхідна для успішного лікування, (3) доступне лікування є достатньо ефективним, (4) захворювання є серйозним, і (5) скринінгові тести є безпечними та мають високу прогностичну цінність (Wilson & Jungner, 1968).

У контексті ХА пункти (1), (3) і (5) ще недостатньо розроблені стосовно асимптомних пацієнтів. Пункт (2) може застосовуватися до майбутніх методів лікування. Пункт (4) правильний.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

На сьогоднішній день не було продемонстровано жодних переваг безпідставного скринінгу на когнітивні розлади. Так само не вдалося довести жодної шкоди для пацієнта від проведення цього скринінгу.

Достовірність доказів

Дуже низька

Ризик упередженості: високий, одне дослідження.

Безпосередність: пряма, але обмежена. Результати, що стосуються пацієнта, вимірювалися як функція скринінгу або відсутності скринінгу. Однак опитувальники лише вимірюють конструкти з обмеженою точністю.

Достовірність результатів: результати дослідження.

Точність: низька, лише одне дослідження в установі первинної медичної допомоги в США.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: немає значних групових відмінностей.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Цінності та переваги для населення щодо необґрунтованого скринінгу когнітивних порушень сильно відрізняються.

Ресурси

Відповідні когнітивні скринінгові тести для виявлення когнітивного розладу доступні та недорогі і їх можна широко використовувати.

Коментар робочої групи: Конструкти — це абстрактні поняття або теоретичні концепти, які використовуються для опису і вимірювання психічних або соціальних характеристик. Вони можуть включати такі аспекти, як особистісні риси, когнітивні здібності або соціальні навички. Наприклад, в контексті психологічних тестів, конструктами можуть бути «інтелект»,

«емоційний інтелект» або «депресія». Опитувальники та тести намагаються виміряти ці конструкти, але часто з певними обмеженнями в точності та надійності.

3.3 Нейропсихологічна діагностика

Запитання: В яких випадках слід проводити спеціалізовану нейропсихологічну діагностику?

21	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ Наполегливо за це (A)	Ми рекомендуємо проводити нейропсихологічну діагностику для виявлення та опису когнітивних порушень у осіб з підозрою на ЛКР або легку деменцію, навіть якщо короткі когнітивні тести не виявили відхилень або якщо потрібно відповісти на диференційно-діагностичні питання.	
Чутливість і специфічність щодо диференціації деменції або ЛКР проти контрольної групи: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Weissberger et al. (2017) PMID: 28940127	
	100% (сильний) консенсус	

На сприйняття діагнозу когнітивних розладів пацієнтами та їхніми близькими впливають різноманітні фактори. Короткі когнітивні тести можуть допомогти виявити когнітивні порушення. Однак, вони часто є недостатніми, особливо у випадках легкої або сумнівної деменції, рідкісних форм деменції або атипівних її варіантів, оскільки мають обмеження або неадекватно відображають відповідні когнітивні функції. Тому поглиблене нейропсихологічне обстеження має більше значення у разі клінічно неоднозначних результатів, на ранніх стадіях або з метою етіологічної класифікації синдрому деменції. На додаток до діагностики деменції, нейропсихологічна діагностика дозволяє відрізнити ЛКР від вікової норми.

Наприклад, щодо нейропсихологічного тестування пам'яті мета-аналіз 47 досліджень, які порівнювали пацієнтів із ХА та контролем, було виявлено чутливість 87% і специфічність 89% для безпосереднього пригадування та чутливість 89% і специфічність 89% для відстроченого пригадування. Для ЛКР нейропсихологічні тести на пам'ять в 38 дослідженнях показали метааналітичну чутливість 72% і специфічність 81% для безпосереднього пригадування та

чутливість 75% і специфічність 81% для відстроченого пригадування (Weissberger et al., 2017).

На пізніх стадіях деменції нейропсихологічну діагностику слід використовувати лише для вирішення конкретних питань, оскільки на цих стадіях захворювання часто вже неможливо поставити альтернативний діагноз на основі результатів тестів.

Під час обстеження пацієнта завжди необхідно брати до уваги весь нейропсихологічний дефіцит і профіль здібностей. Однак діагноз деменції не можна поставити лише на підставі результатів нейропсихологічного тестування, оскільки діагноз деменції включає функціональні обмеження в повсякденній діяльності як істотну ознаку. Вони також повинні бути об'єктивізовані під час нейропсихологічного обстеження з використанням анамнестичної та сторонньої анамнестичної інформації.

Використовувані тестові процедури повинні розрізняти окремі когнітивні сфери у валідній формі та мати стандартизовані значення, які підходять для обстежуваної особи. При інтерпретації результатів нейропсихологічного обстеження слід також брати до уваги всю інформацію з історії хвороби, яка може вплинути на продуктивність обстежуваної особи. До них належать соціокультурне походження, рівень освіти, особливі здібності, попередній рівень успішності, мовні навички, сенсорні функції, психічні або фізичні захворювання та досвід тестування, навіть якщо не для всіх факторів, що впливають на рівень когнітивних здібностей, існують валідовані стандартні значення.

При інтерпретації результатів нейропсихологічного тестування у контексті деменції або ЛКР слід виключити або взяти до уваги потенційно оборотні причини (делірій, депресія або, наприклад, небажані ефекти ліків). Особливу увагу слід звернути на той факт, що симптоми депресії також можуть бути раннім симптомом нейродегенеративного захворювання. Якщо є сенсорні порушення, такі як втрата зору чи слуху або мовний бар'єр, слід перевірити, чи можна провести нейропсихологічну діагностику, чи потрібно адаптувати тестові процедури чи вибрати спеціальні тестові процедури.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких спостерігаються когнітивні розлади та погоджуються на подальше обстеження, отримують потенційну користь від подальшого нейропсихологічного обстеження в сенсі постановки більш точного синдромального діагнозу. При виявленні когнітивного розладу існує невеликий ризик нанесення шкоди пацієнтові, спричиненої психологічним стресом.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередження: низький

Безпосередність: залежно від обставин, вимірювання наявності

когнітивних порушень.

Постійність результатів: висока постійність.

Точність: висока

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Сила впливу: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

У осіб, які звертаються до спеціалізованих установ для діагностики когнітивних порушень і погоджуються на подальше обстеження, з великою ймовірністю є бажання виявити когнітивні порушення.

Ресурси, наявність

Спеціалізована нейропсихологічна діагностика доступна і, як правило, можлива за направленням. Існує обмежений спектр послуг, доступних у приватній практиці. Діагностика фінансується медичними страховими компаніями.

Запитання: Які сфери когнітивних функцій слід досліджувати у спеціалізованих умовах для виявлення ЛКР або легкої деменції при ХА?

22	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ Наполегливо за це (A)	На додаток до формалізованої оцінки преморбідного рівня працездатності та повсякденного функціонування (ADL), ми рекомендуємо досліджувати епізодичну пам'ять разом з іншими функціями пам'яті, уваги та виконавчими функціями, а також лінгвістичними та візуально-просторовими здібностями при нейропсихологічній діагностиці у людей з ХА на стадії ЛКР або легкої деменції.	
Чутливість і специфічність щодо диференціації деменції або ЛКР проти контрольної групи: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Weissberger et al. (2017) PMID: 28940127 Додаткова довідкова література: Dubois et al. (2021) PMID: 33933186 Leplow (2019) NICE (2018) Recommendation 1.2.10 Park et al. (2018) PMID: 30047147	
	100% (сильний) консенсус	

Раннє виявлення ХА також має особливе значення через можливість етіологічної верифікації захворювання за допомогою біомаркерів. Ефективність нейропсихологічної діагностики полягає у виявленні дефіциту в когнітивних областях, типових для захворювання.

Що стосується нейропсихологічного тестування пам'яті, мета-аналіз 47 досліджень, у яких порівнювали пацієнтів із ХА з контрольною групою, показав чутливість 87% і специфічність 89% для безпосереднього пригадування та чутливість 89% і специфічність 89% для відстроченого пригадування. Для ЛКР нейропсихологічні тести пам'яті в 38 дослідженнях показали метааналітичну чутливість 72% і специфічність 81% для безпосереднього пригадування та чутливість 75% і специфічність 81% для відстроченого пригадування (Weissberger et al., 2017).

У метааналізі 18 досліджень часто використовуваний тест малювання годинника показав чутливість 82% і специфічність 75,7% при оцінці за Шульманом і чутливість 72,6% та специфічність 87,9% при оцінці за Сандерлендом для диференціації деменції від здорових людей (Park et al., 2018). Таким чином, тест за допомогою годинника не досягає такої діагностичної точності, як тест на основі пам'яті.

Міжнародна робоча група з діагностичної концептуалізації ХА зазначає, що на ранній стадії ХА, особливо на стадії ЛКР, порушення пригадування, навіть за допомогою ключових стимулів, є специфічним для дисфункції гіпокампу, яка характеризує цю фазу хвороби (дефіцит пригадування за підказкою) (Dubois et al., 2021). Це можна враховувати при нейропсихологічному обстеженні людей із підозрою на ранню симптоматичну ХА. В огляді також визначено ранні симптоми атипичних форм ХА (логопенічна афазія, задня кортикальна атрофія), які включають тестування уваги, виконавчих функцій, мови та зорово-просторових здібностей. Крім того, спільне дослідження вищезазначених областей дає повну картину профілю когнітивних порушень окремого пацієнта.

NICE (2018) Рекомендація 1.2.10

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Особи, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких спостерігаються когнітивні розлади та які погоджуються на подальше обстеження, мають потенційну користь від подальшого нейропсихологічного обстеження у сенсі постановки більш точного синдромального діагнозу. При виявленні когнітивного розладу існує невеликий ризик нанесення шкоди пацієнтові, викликаний психологічним стресом.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередження: низький.

Безпосередність: залежно від обставин, вимірювали виявлення когнітивних розладів.

Постійність результатів: висока постійність.
Точність: висока.
Упередженість публікації: низька ймовірність.
Сила впливу: не застосовується.
Залежність доза-реакція: не застосовується.
Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Люди, які звертаються до спеціалізованого закладу для діагностики когнітивних розладів і погоджуються на подальше обстеження, швидше за все, захочуть пройти діагностику для підтвердження когнітивного розладу та отримати опис характеру порушень.

Ресурси, наявність

Спеціалізована нейропсихологічна діагностика доступна і, як правило, можлива за направленням. Існує обмежений спектр послуг, доступних у приватній практиці. Діагностика фінансується медичними страховими компаніями.

Запитання: які сфери когнітивної діяльності слід досліджувати в спеціалізованих умовах, щоб виявити ЛКР або легку деменцію при захворюваннях, відмінних від ХА?

23	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо людям з підозрою на ЛКР або легку деменцію пройти нейропсихологічну діагностику для диференційної діагностики, яка, крім формалізованої оцінки преморбідного рівня працездатності та ADL, включає дослідження епізодичної пам'яті разом з іншими функціями пам'яті, уваги та виконавчих функцій, а також лінгвістичні та візуально-просторові здібності.	
Диференціація деменції Альцгеймера та деменції з тільцями Леві або підкіркової ішемічно-судинної деменції чи дегенерації лобово-скроневої частки: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Ferman et al. (2006) PMID: 16980250 Ramirez-Gomez et al. (2017) PMID: 28595184 Ritter et al. (2017) PMID: 28005562 Додаткова довідкова література: Beck et al. (2014) PMID: 24227657 NICE (2018) Recommendation 1.2.11	

	100% (сильний) консенсус
--	--------------------------

Нейропсихологічне обстеження може сприяти диференціальній діагностиці когнітивних розладів і деменції шляхом визначення профілю нейропсихологічного порушення.

У дослідженні 106 пацієнтів з посмертно підтвердженою ЛСД продуктивність пам'яті була менш серйозною ніж у 558 пацієнтів із посмертно підтвердженою ХА. Тести, які тестували інші когнітивні здібності, не показали чітких відмінностей (Ritter et al., 2017).

У порівняльному дослідженні 69 пацієнтів з деменцією при ХА та 20 пацієнтів з підкірковою судинною деменцією, діагноз яких був підтверджений посмертно, спостерігалось гірше відстрочене пригадування у пацієнтів з ХА (Ramirez-Gomez et al., 2017).

У вибірці 87 пацієнтів з хворобою тілець Леві (ХТЛ) та 138 людей з ХА нейропсихологічне обстеження показало правильний диференційний діагноз із чутливістю 83,3% і специфічністю 91,4%. Розлади уваги та порушення зорового сприйняття більше свідчать на користь деменції при ХТЛ, тоді як порушення пам'яті та називання/назв предметів більше вказують на ХА (Fermann et al., 2006).

Факторний аналіз результатів нейропсихологічних тестів 1 646 пацієнтів амбулаторії пам'яті виявив 7 когнітивних факторів, деякі з яких показали суттєві відмінності між діагностичними групами деменції Альцгеймера, легких когнітивних порушень, депресії та ЛСД. Проте група людей з ЛСД включала лише 16 осіб (Beck et al., 2014).

Див. Рекомендацію NICE 1.2.11 (Рекомендації NICE, 2018)

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Особи, які повідомляють про когнітивні порушення або у яких спостерігаються когнітивні розлади та погоджуються на подальше тестування, отримують потенційну користь від диференційно-діагностичного визначення когнітивного розладу. При виявленні когнітивного розладу існує ризик заподіяння шкоди пацієнтові через психологічний стрес. Ризик заподіяння шкоди пацієнтові підвищується при синдромах деменції, які не мають доступних варіантів лікування фронто-темпоральної деменції (FTD).

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередженості: високий, мало досліджень з посмертною перевіркою етіологічного діагнозу.

Безпосередність: встановлено, що зміна когніції безпосередньо пов'язана з патологією.

Узгодженість результатів: дуже мало підтверджених посмертних

досліджень.

Точність: низька, затримка між тестуванням і підтвердженням діагнозу.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Сила впливу: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Ті, хто звертаються до спеціалізованого закладу та погоджуються на подальше обстеження, швидше за все, захочуть провести диференціальну діагностику когнітивного розладу.

Ресурси

Спеціалізована нейропсихологічна діагностика доступна і, як правило, можлива за направленням. Існує обмежений спектр послуг, доступних у приватній практиці. Діагностика фінансується медичними страховими компаніями.

Запитання: Якими методами можна досліджувати зміни афекту у людей з ЛКР або деменцією?

24	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (В)	Ми пропонуємо реєструвати симптоми депресії у людей з ЛКР або деменцією за допомогою стандартизованого клінічного інтерв'ю та анкети.	
Чутливість і специфічність щодо виявлення депресії при деменції: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Goodarzi et al. (2017) PMID: 28152174	
	100% (сильний) консенсус	

Психологічні та поведінкові симптоми є поширеними при деменції та ЛКР. Запис даних за допомогою відповідних інструментів може бути корисним для інтерпретації результатів і діагностики нейропсихологічних обстежень. На основі цього також можуть бути розроблені терапевтичні заходи.

У мета-аналізі 15 досліджень Корнельська шкала депресії при деменції (CSDD) показала чутливість 0,84 (95% ДІ = 0,73-0,91) і специфічність 0,80 (95% ДІ = 0,65-0,90) для виявлення депресії при деменції. 90), для Геріатричної шкали

депресії, 30 пунктів (GDS) – чутливість 0,62 (95% ДІ = 0,45-0,76) і специфічність 0,81 (95% ДІ = 0,75-0,85) та для Шкала оцінки депресії Гамільтона (HDRS): чутливість 0,86 (95% ДІ = 0,63-0,96) та діагностичні значення для окремих інструментів: (Goodarzi et al, 2017).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з ЛКР або деменцією отримують подвійну користь від кількісної оцінки характеру і ступеня депресивних симптомів. З одного боку, ця інформація сприяє діагностичній точності нейропсихологічного обстеження. З іншого боку, якщо потрібне лікування, можна підібрати існуючі варіанти лікування. Для людей, які погоджуються на таке розширене обстеження, існує невеликий ризик шкоди, спричиненої тестуванням через психологічний стрес при виявленні розладу.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередженості: потенційна упередженість відбору в дослідженнях з опікунами.

Безпосередність: в залежності від обставин, прилади вимірюють симптоми депресії.

Постійність результатів: висока.

Точність: середня.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Сила впливу: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Ті, хто звертаються до спеціалізованого закладу і погоджуються на тестування, ймовірно, мають бажання пройти діагностику симптомів депресії.

Ресурси

Спеціалізована нейропсихологічна діагностика доступна і, як правило, можлива за направленням. Існує обмежений спектр послуг, доступних у приватній практиці. Діагностика фінансується медичними страховими компаніями.

3.4 Діагностика крові та ліквору

3.4.1 Діагностика крові

Як частина етіологічної діагностики деменції або ЛКР, аналізи крові відіграють важливу роль у виявленні причини когнітивних розладів, за виключенням первинної деменції. Сироваткові біомаркери для нейродегенеративних захворювань, особливо ХА, знаходяться на стадії розробки

і на даний момент ще недостатньо підтверджені для використання у клінічній практиці.

25	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	У рамках базової діагностики когнітивних розладів ми рекомендуємо проводити наступні аналізи крові: загальний аналіз крові, електроліти (Na^+ , K^+ , Ca^+), аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамінтрансфераза, креатинін, сечовина, С-реактивний білок, тиреотропний гормон, вітамін В12, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR).	
	Література: -	
	97% (сильний) консенсус	

26	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Для виключення альтернативних діагнозів ми рекомендуємо в подальшому провести спеціалізовані лабораторні дослідження.	
	Література: -	
	100% (сильний) консенсус	

3.4.2 Діагностика ліквору

Діагностика спинномозкової рідини (СМР) також служить для виявлення можливої вторинної деменції як причини когнітивного розладу (наприклад, при запальних захворюваннях головного мозку), а також для підтвердження ХА. Численні біомаркери СМР для виявлення нейродегенеративних захворювань знаходяться на стадії розробки. Однак, у цій настанові надано лише рекомендації щодо тих маркерів СМР, ефективність яких підтверджена для застосування у клінічній практиці.

27	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Рекомендуємо провести діагностику СМР для виключення запального захворювання головного мозку, якщо на це вказують дані	

	анамнезу, фізикального обстеження або додаткової діагностики.
	Література: -
	100% (сильний) консенсус

28	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	При деменції ми рекомендуємо визначати параметри базового профілю СМР.	
	Література: -	
	100% (сильний) консенсус	

3.1.1.1 Біомаркери СМР для ХА

Біомаркери СМР дозволяють проводити кількісний аналіз білків і пептидів, які тісно пов'язані з молекулярною патофізіологією ХА. Три основні біомаркери ліквору, які використовуються для діагностики ХА, це А β 42, рТau і загальний тау-білок. Найпоширенішим варіантом рТau, який використовується в клінічній діагностиці, є рТau 181. Зазвичай рівень А β 42 при деменції знижений порівняно зі здоровими людьми. Ймовірною причиною цього є включення А β 42 у розчинні олігомери А β та невритичні бляшки. Для визначення амілоїдної патології краще використовувати визначення співвідношення А β 42/А β 40 ніж лише кількісно визначати А β 42.

Концентрація рТau 181 у СМР підвищується при ХА, що, в першу чергу, пов'язано з утворенням нейрофібрил гіперфосфорильованим тау-білком (рТau) та їх вивільненням при пошкодженні нейронів. Також у СМР підвищується рівень загального тау-білка, що вважається досить неспецифічним показником пошкодження нейронів (Bjerke & Engelborghs, 2018).

Завдяки розробці та використанню автоматизованих систем аналізу параметри СМР можна вимірювати з високою точністю та порівнювати між лабораторіями (Доеке та ін., 2020; Karlow та ін., 2020). Будь ласка, зверніть увагу на відповідні специфікації щодо забору, обробки, зберігання та транспортування ліквору, яких необхідно дотримуватися, для отримання надійних вимірювань. Рекомендується координація з лабораторією, в якій проводяться дослідження СМР.

Щодо проведення забору ліквору, посилення робиться на рекомендації для люмбальної пункції Німецького товариства неврології (DGN) (Tumani та ін., 2019).

Інші численні біомаркери СМР знаходяться на стадії розробки, однак регулярне використання цих нових біомаркерів у клінічній практиці наразі не рекомендується.

Запитання: Яка чутливість і специфічність біомаркерів СМР А β 42, рТау і загального тау-білка або їх співвідношення у пацієнтів із деменцією або ЛКР щодо виявлення патології Альцгеймера?

Запитання: Яка чутливість і специфічність біомаркерів СМР А β 42, рТау і загального тау-білка або їх співвідношення у пацієнтів із деменцією щодо підтвердження клінічного діагнозу ХА?

Запитання: Яка чутливість і специфічність біомаркерів СМР А β 42, рТау, загального тау-білка або їх співвідношення у пацієнтів із деменцією або ЛКР при ХА на відміну від патології, не пов'язаної із ХА?

Запитання: Чи впливає визначення біомаркерів СМР на лікування (включаючи достовірність діагнозу, зміну діагнозу, зміну терапії) у пацієнтів із деменцією або ЛКР?

29	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (А)	Якщо результат має очікуваний вплив на вибір лікування, ми рекомендуємо діагностику СМР з визначенням біомаркерів А β 42, загального тау-білка і рТау у випадках деменції або ЛКР з неясною причиною після клінічного та нейропсихологічного обстеження та після виключення потенційно оборотних причин для етіологічної диференційної діагностики захворювань первинної деменції (особливо при ХА, ЛСД, судинних когнітивних розладах/деменції).	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера (усі), амілоїдної патології, конверсії з легкого когнітивного розладу на деменцію Альцгеймівського типу: Високий ⊕⊕⊕⊕ Відмінність від інших деменцій: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Hazan et al. (2023) PMID: 36096664 Mitchell et al. (2009) PMID: 19465413 Roher et al. (2009) PMID: 19863188 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Додаткова довідкова література: Bjerke & Engelborghs, 2018 PMID: 29562530 Cure et al. (2014) PMID: 24840572	

Діагностична та клінічна користь (зміна діагнозу, точність діагностики, лікування пацієнтів): Високий ⊕⊕⊕⊕	
	97% (сильний) консенсус

30	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Для виявлення амілоїдної патології ми пропонуємо надавати перевагу визначенню у СМР співвідношення Аβ42/Аβ40 порівняно з вимірюванням лише Аβ42.	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера, амілоїдної патології: Помірний ⊕⊕⊕⊖ Відмінність від інших деменцій: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Baiardi et al. (2018) PMID: 30847359 Duits et al. (2014) PMID: 24721526 Hansson et al. (2019) PMID: 31010420 Kokkinou et al. (2021) PMID: 33566374 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Van Harten et al., 2011) PMID: 21342021 Willemsse et al. (2021) PMID: 33969174 Додаткова довідкова література: Duits et al. (2014) PMID: 24721526 Lewczuk et al. (2004) PMID: 15123331	
	100% (сильний) консенсус	

31	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Для виявлення амілоїдної патології ми пропонуємо надавати перевагу визначенню у СМР співвідношення Аβ42/Аβ40 порівняно з вимірюванням лише рівня Аβ42.	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера,	Література: Baiardi et al. (2018) PMID: 30847359 Duits et al. (2014) PMID: 24721526	

амілоїдної патології / диференціація від інших деменцій: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Hansson et al. (2019) PMID: 31010420 Kokkinou et al., (2021) PMID: 33566374 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Van Harten et al. (2011) PMID: 21342021 Willemsse et al. (2021) PMID: 33969174 Додаткова довідкова література: Chin et al. (2020) PMID: 33260030
	97% (сильний) консенсус

Чутливість та специфічність біомаркерів СМР Аβ42, рTau і загального тау-білка у пацієнтів із деменцією або ЛКР щодо виявлення ХА

У мета-аналізі Cure et al. узагальнили дані 20 досліджень різних біомаркерів із валідацією результатів посмертно (Cure et al., 2014). Повідомлялося про два дослідження біомаркерів СМР.

У дослідженні Shaw et al. у 56 пацієнтів із ХА та 52 осіб контрольної групи Аβ42 мав чутливість 96,4%, специфічність 76,9% і точність 87%; для рTau 181 - чутливість 67,9%, специфічність 73,1% і точність 70,4%, а для загального тау-білка - чутливість 69,6%, специфічність 92,3 % і точність 80,6 % (Shaw et al., 2009).

У другому дослідженні за участю 47-ми осіб із ХА та 43-х осіб без деменції тест на визначення рівня Аβ42 продемонстрував чутливість 84%, специфічність 72% і точність 72% щодо посмертно підтвердженої ХА. Загальний тау-білок і рTau не відрізнялись між трьома групами, включаючи групу пацієнтів із неальцгеймерівською деменцією, тому діагностичні показники не були зазначені (Roher et al., 2009).

Чутливість та специфічність біомаркерів СМР Аβ42, рTau та загального тау у пацієнтів з деменцією стосовно клінічного діагнозу ХА.

У мета-огляді 2 мета-аналізів, де порівнювали пацієнтів із деменцією при ХА зі здоровими особами контрольної групи, Ferreira та інші повідомили про чутливість для Аβ42 80% (95% ДІ: 73%-85%) зі специфічністю 82% (95 % ДІ: 74%-88%) (мета-аналіз, Bloudek et al., 2011), чутливість для рTau 78% (95% ДІ: 71%-84%) і 80% (95% ДІ: 70- 87) зі специфічністю 88% (95% ДІ: 84%-91%) і 83% (95% ДІ: 75%-88%) (2 мета-аналізи, Mitchell, 2009, Bloudek et al., 2009), а також загальна чутливість Тау 82% (95% ДІ: 76%-87%) і специфічність 90% (95% ДІ: 86%-93%) (мета-аналіз, Bloudek et al., 2011). Для комбінованого застосування Аβ42 і загального тау-білка повідомили про чутливість 89% (95% ДІ: 84%-92%) і специфічність 87% (95% ДІ: 83%-90%) (Ferreira et al. , 2014).

У мета-аналізі 131 дослідження А β 42 із загальною кількістю 9949 пацієнтів і 6841 контрольної групи Olsson et al. визначили, що співвідношення А β 42 (пацієнти)/А β 42 (контроль) становило 0,56 (95% ДІ: 0,55-0,58, $p < 0,001$). Використовуючи той самий підхід, групи показали співвідношення 1,88 (95% ДІ: 1,79-1,97, $p < 0,001$) і в 151 дослідженні з 11341 пацієнтом і 7086 контрольної групи для визначення рівня загального тау-білка співвідношення 2,54 (95% ДІ: 2,44-2,64, $p < 0,001$) (Olsson et al., 2016).

Чутливість та специфічність різних співвідношень біомаркерів у людей з деменцією або ЛКР щодо виявлення патології Альцгеймера та клінічному діагнозі ХА.

На відміну від концентрації А β 42 у СМР, вважається, що концентрація А β 40 залишається незмінною навіть за наявності ХА (Lewczuk et al., 2004). А β 40 є мірою загальної концентрації А β і тому може бути використаний для індивідуальної стандартизації, при якій формується коефіцієнт А β 42/А β 40. У посмертному валідаційному дослідженні, що охоплювало 211 пацієнтів було підтверджено, що співвідношення А β 42/А β 40 у СМР має вищу діагностичну точність щодо ХА з чутливістю 87% і специфічністю 88% (AUC: 0,90), ніж лише визначення А β 42 з чутливістю 76% і специфічністю 77% (AUC: 0,81) (Baiardi et al., 2018).

Hansson et al. розглянули 13 досліджень, де порівнювали концентрацію А β 42 і співвідношення А β 42/А β 40 при ХА та без неї. Для А β 42 чутливість становила 67-100%, а специфічність – 40-89% з AUC 0,58-0,95. Співвідношення А β 42/А β 40 показало чутливість 51%-95% і специфічність між 57%-100% з AUC 0,71-0,95.

Що стосується відповідності А β 42 позитивному результату ПЕТ на амілоїд, автори 4 досліджень повідомляють про AUC між 0,81-0,92. Співвідношення А β 40/А β 42 AUC становить 0,91-0,98.

Прямі порівняння в окремих дослідженнях показують, що для обох питань (диференціація ХА проти відсутності ХА та кореляції амілоїду з даними ПЕТ) значення AUC для співвідношення А β 42/А β 40 майже стабільно вищі, ніж для окремого А β 42 (Hansson та ін., 2019).

У клінічній практиці також використовуються співвідношення А β 42/Тау 181 та А β 42/загальний Тау. Різні дослідження показали, що всі три співвідношення мають схожу діагностичну цінність, яка, як правило, вища, ніж діагностична цінність для окремих маркерів.

У дослідженні за участю 56 осіб із ХА та 52 осіб із контрольної групи з посмертною валідацією було показано, що співвідношення А β 42/загальний тау-білок має чутливість 85,7%, специфічність 84,6% і точність 85,2%. Співвідношення А β 42/p-Tau 181 показало чутливість 91,1%, специфічність 71,2% і точність 81,5% (Shaw et al., 2009).

На нових автоматизованих платформах для визначення біомаркерів Willemsse et al. показали, що AUC для обох методів для одного лише А β 42

становить 0,88 для позитивного результату ПЕТ на амілоїд. На відміну від цього, співвідношення $A\beta 42/A\beta 40$ AUC становило 0,93 і 0,94, співвідношення $A\beta 42/pTau181$ AUC – 0,95 і 0,96, а співвідношення AUC $A\beta 42/\text{загальний Tau}$ AUC – 0,94 (Willemse et al., 2021).

У клінічній вибірці з 1385 випадків з валідаційною когортою з 1442 випадків Duits et al. повідомили про AUC 0,91 для $A\beta 42$, 0,83 для $pTau$ і 0,88 для загального тау для порівняння ХА (631 випадок) з контрольною групою (251 випадок). Для співвідношення $pTau/A\beta 42$ було виявлено AUC 0,92, а для співвідношення загального тау/ $A\beta 42$ – 0,92. У роботі були розраховані інші складні формули (Hulstaert, Mulder, Mattsson, Schoonenboom), і всі вони показали порівнянні AUC 0,92 і 0,93 відповідно (Duits et al., 2014).

Чутливість і специфічність біомаркерів СМР $A\beta 42$, $pTau$, загального тау-білка або їх співвідношення у пацієнтів з деменцією або ЛКР при ХА порівняно з патологією, не пов'язаною з ХА

При диференціації різних видів деменції слід мати на увазі, що клінічні синдроми не повністю збігаються з патоморфологією. При деменції з тільцями Леві, наприклад, часто присутні зміни, що характерні для ХА. Зміни як при ХА також можуть бути при судинній деменції. ЛСД має підтип логопенічної прогресуючої афазії, яка переважно спричинена ХА.

У мета-аналізі, де визначали рівень $A\beta 42$ у СМР з метою диференціації ХА від інших деменцій, Kokkinou et al. для судинної деменції чутливість складала 79% (95% ДІ 0,75-0,83) і специфічність 69% (95% ДІ 0,55-0,81) в 11 дослідженнях із загальною кількістю 1151 учасника, з яких 941 були з ХА. Для диференціації ХА від ЛСД чутливість була 85% (95% ДІ 0,79-0,89) і специфічність 72% (95% ДІ 0,55-0,84) у 17 дослідженнях за участю 1948 учасників, з яких 1371 мали ХА. При порівнянні ХА з деменцією з тільцями Леві було виявлено чутливість 76% (95% ДІ 0,69-0,82) і специфічність 67% (95% ДІ 0,52-0,79) у 9 дослідженнях з 1929 учасниками, з яких 1521 мали ХА (Kokkinou et al., 2021).

У мета-аналізі van Harten et al., де визначали рівень загального тау-білка і $pTau$ порівняно з контрольною групою, була дещо підвищена середня загальна концентрація тау-білка при деменції з тільцями Леві, ЛСД та судинній деменції. Концентрація $pTau$ була лише незначно підвищена при деменції з тільцями Леві, але не при судинній деменції або ЛСД.

Загальний тау-білок був найвищим у групі пацієнтів із ХА та його відмінність від деменції з тільцями Леві мала чутливість 73% і специфічність 90%, від ЛСД із чутливістю та специфічністю 74% і від судинної деменції з чутливістю 79% і специфічністю 83%. Концентрація $pTau$ також була найвищою в групі пацієнтів із деменцією при ХА. На відміну від ЛСД, чутливість становила 79%, а специфічність – 83%. Порівняння ХА з судинною деменцією показало чутливість 88% і специфічність 78% (van Harten et al., 2011).

У клінічному дослідженні із загальною кількістю 631 випадків ХА та 267 випадків інших деменцій, Duits та ін. AUC 0,8 для $A\beta 42$, 0,81 для $pTau$ і 0,79 для

загального тау-білка. Знайдено AUC 0,86 для співвідношення pTau/A β 42 і 0,85 для загального Tau/A β 42 (Duits et al., 2014).

В огляді тау-патології при деменції з тільцями Леві та деменції при хворобі Паркінсона повідомлялося, що тау-патологію було виявлено в 66% із 1511 розтинів при деменції з тільцями Леві та в 52% із 433 розтинів пацієнтів із виявленою деменцією при хворобі Паркінсона 3 стадії або вище по Брааку. В огляді також повідомляється, що підвищення pTau у СМР було описано у 28% із загальної кількості 925 пацієнтів із деменцією з тільцями Леві та у 15% із загальної кількості 172 осіб із деменцією при хворобі Паркінсона (Chin et al., 2020).

***Коментар робочої групи:** на момент розробки цієї клінічної настанови дослідження чутливості і специфічності біомаркерів СМР A β 42, pTau, загального тау-білка або їх співвідношення рутинно в Україні не проводяться.*

Вплив використання біомаркерів СМР на клінічне ведення (включаючи достовірність діагнозу, зміну діагнозу, зміну терапії) у пацієнтів із деменцією або ЛКР

У мета-аналізі клінічних ефектів біомаркерів СМР в контексті деменції в 17 дослідженнях із загальною кількістю 2090 пацієнтів і 593 контролю було показано зміну діагнозу в 25% усіх випадків (95% ДІ: 14%- 37%). Спостерігалось підвищення діагностичної впевненості в 14% (95% ДІ: 9%-18%) і загальна частка 31% (95% ДІ: 12%-50%), серед тих осіб, які відчували зміни в клінічному лікуванні (Hazan та ін. , 2023).

Побічні ефекти люмбальної пункції

Ризик шкоди від люмбальної пункції в контексті амбулаторного лікування розладів пам'яті вивчався в Європі у багатоцентровому дослідженні (23 центри) за участю 3868 пацієнтів. Після пункції 17% повідомили про біль у спині в місці ін'єкції, 19% повідомили про головний біль, з них 9% повідомили про типовий синдром післяпункційного головного болю; 0,3% (11 осіб) отримали кров'яний пластир відповідно до рекомендацій, 0,7% (23 пацієнти) госпіталізовано. Основним фактором ризику появи післяпункційного головного болю був головний біль в анамнезі. Використання атравматичної голки (не в усіх центрах) та вік > 65 років були захисними факторами, які попереджали появу післяпункційного головного болю (Duits et al., 2016). Загалом, крім болю під час самого проколу, є ризик розвитку інших побічних ефектів. Серйозні або необоротні побічні ефекти, як правило, не виникають або можуть бути окремими рідкісними явищами.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE): застосування біомаркерів при ХА

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від встановлення етіологічного діагнозу, оскільки це може призвести до змін у лікуванні, зокрема шляхом зміни діагнозу при консультації щодо прогнозу та супутніх рекомендацій, що впливають з нього, а також у лікуванні, у тому числі за допомогою препаратів, що лікують деменцію. Потенційна шкода виникає через побічні ефекти люмбальної пункції, найчастіше транзиторний головний біль після пункції. Серйозні або тривалі побічні явища є дуже рідкими.

ПосиланняДостовірність доказів

Висока

Ризик упередженості: помірний, велика кількість досліджень експертних центрів, включаючи центри експертної допомоги. Оскільки обстеження не проводиться в закладах первинної медичної допомоги, дослідження є переважно репрезентативними.

Безпосередність: непряме виявлення конкретних патологій, вплив на клінічне лікування як непрямий наслідок.

Узгодженість результатів: помірна з точки зору діагностичної точності, мета-аналізи та окремі дослідження показують порівняльні результати. Останнім часом методологічні досягнення в стабільності вимірювань у центрах за допомогою автоматизованих процедур. Це призводить до більшої послідовності в нових дослідженнях.

Точність: помірна, вимірювання із середніми коефіцієнтами варіації, відсутність загальноприйнятих порогових значень.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що переважна більшість пацієнтів віддають перевагу визначенню етіології синдромально діагностованої деменції і бажають отримати відповідне клінічне лікування. Можна припустити, що існує група пацієнтів, які не бажають виконувати люмбальну пункцію як інвазивний захід.

Ресурси

Доступ до виконання люмбальної пункції в стаціонарних та амбулаторних умовах, як правило, можливий повсюди, хоча за межами мегаполісів це передбачає більші відстані та довший час очікування. Витрати покриваються медичними страховими компаніями, серед іншого, як частина фіксованих платежів або як окремі послуги.

**Від доказів до рекомендацій (підсумкові показники GRADE):
застосування співвідношень біомаркерів СМР**

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від встановлення етіологічного діагнозу, оскільки це може призвести до змін у лікуванні, зокрема шляхом зміни діагнозу під час консультування щодо прогнозу та супровідних рекомендацій, які впливають з нього, а також у лікуванні, включно з препаратами, що лікують деменції. Підвищення точності визначення патології за допомогою співвідношення біомаркерів збільшує потенційну користь.

Окрім люмбальної пункції, немає ризику зашкодити пацієнту шляхом вимірювання співвідношення біомаркерів, оскільки для цього не потрібні додаткові зразки ліквору.

Достовірність доказів

помірна

Ризик упередженості: помірний, переважно дослідницькі когорти.

Безпосередність: пряме порівняння співвідношень біомаркерів з окремими біомаркерами.

Узгодженість результатів: помірна з точки зору підвищення діагностичної точності.

Точність: помірна, вимірювання із середніми коефіцієнтами варіації, відсутність загальноприйнятих порогових значень.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість постраждалих бажають, щоб етіологічна класифікація деменції була якомога точнішою шляхом дослідження зразків СМР.

Ресурси

Визначення співвідношення біомаркерів може спричинити збільшення витрат.

Запитання: чи дозволяє визначення біомаркерів СМР визначити ризик прогресування ХА від ЛКР до деменції?

32	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Пацієнтам з ЛКР, які бажають отримати оцінку індивідуального ризику розвитку деменції, після інформування може бути запропонована діагностика СМР з визначенням біомаркерів ХА з інтерпретацією результатів експертом та інформуванням про можливу невизначеність оцінки і можливий психологічний стрес в результаті отримання результату.	
	Література:	

	Günak et al. (2021) PMID: 33760039 Lingler et al. (2020) PMID: 32588971 Mattos et al. (2019) PMID: 31322563
	95% консенсус

Деякі люди з ЛКР звертаються до лікаря, щоб дізнатися, який ризик розвитку деменції може бути у них у більш старшому віці, що є додатковою інформацією, окрім виявлення біомаркерів ХА при ЛКР. Таке бажання існує у пацієнтів навіть коли вони проінформовані про відсутність терапії, яка могла б попередити прогресування деменції. Виникає питання, чи не зашкодить пацієнтам такий прогноз. Питання про користь і шкоду оцінки ризику розвитку деменції на основі визначення біомаркерів у людей з ЛКР розглядалося в дослідженнях з використанням амілоїдної ПЕТ, які є порівняними за своєю інформативністю і представлені тут як проксі-аналіз СМР.

Щодо прогнозу деменції при ЛКР, то ризик розвитку деменції в найближчі роки становить приблизно 10% або менше при нормальному стані біомаркерів, тоді як при виявленні амілоїдної патології та патологічних значень pTau в СМР ризик становить >90% протягом 5 років (van Maurik et al. 2019).

Обізнаність про стан біомаркерів і пов'язаний із цим ризик зниження когнітивних функцій і деменції в осіб з ЛКР досліджували в РКД за участю 82 діад (пацієнтів, родичів), у половини з них визначали рівень амілоїду за даними ПЕТ. Обидві групи були всебічно поінформовані про ризик розвитку деменції у разі ЛКР.

Група обстежених, яким проводили визначення амілоїду за допомогою ПЕТ, також отримала вичерпну інформацію до та після обстеження про важливість обстеження, включаючи можливість визначення ризику деменції. Психологічні симптоми оцінювали і через чотири тижні, 24 тижні та 52 тижні після надання інформації.

У групі, якій була запропонована ПЕТ-візуалізація амілоїду (n=39), 37 із 37 вибрали це обстеження після підписання інформованої згоди, з яких одна пара не захотіла отримати результати. З обстежених пацієнтів 12 були амілоїдно-позитивними, а 24 – амілоїдно-негативними. Не було клінічно значущого посилення симптомів депресії чи тривоги серед пацієнтів або їх родичів у жодній із груп. У амілоїд-позитивній групі пацієнти мали вищі значення за шкалою впливу подій (IES), які з часом знову зменшилися. За шкалою для вимірювання психологічних наслідків повідомлення про генетичні ризики ХА (Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease, (IGT-AD)) в амілоїд-позитивних пацієнтів спостерігалось підвищення як шкали дистресу, так і шкали позитивних наслідків. У родичів амілоїд-позитивних пацієнтів з часом спостерігалось зниження самооефективності в боротьбі з ЛКР (Lingler et al., 2020).

У дослідженні, де реєстрували симптоми у повсякденному житті за допомогою шкали екологічної миттєвої оцінки (ЕМА), загалом 24 пацієнтам із

ЛКР зателефонували протягом 14 днів після того, як їм повідомили про їхній амілоїдний статус, і запитали про психологічні симптоми. Не спостерігалось істотного посилення симптомів депресії чи тривоги ні в амілоїд-позитивній групі (N=12), ні в амілоїд-негативній групі (N=12) (Mattos et al., 2019).

У дослідженні американського реєстру частоту спроб самогубства вивчали у зв'язку з діагнозом ЛКР або деменції. Всього було включено 147595 осіб, у тому числі 21085 з діагнозом ЛКР, 63255 з діагнозом деменція та 63255 осіб із групи контролю (підібраних по відповідності до схильності). Досліджували частоту суїцидальних спроб і самогубств залежно від того, як давно був поставлений діагноз. Період дослідження був з 2011-2013 (базовий період) до 2016 (подальший). Перша діагностика, що була виконана під час базового періоду, класифікувалася як нещодавно проведена. Діагноз, поставлений до базового періоду, класифікувався як такий, що був встановлений давно.

Не було підвищеного рівня самогубств у групі пацієнтів з ЛКР або у осіб з деменцією. Нещодавній діагноз деменції був пов'язаний зі зниженим ризиком самогубства. Що стосується спроб суїциду без смерті, у пацієнтів з нещодавно діагнованим ЛКР (N=138, 0,7%) або деменцією (N=400, 0,6%) спостерігався підвищений ризик порівняно з контрольною групою (N=253, 0,4%). Кожна з цих відмінностей була значущою (ЛКР: коефіцієнт ризику (HR), 1,34; 95% ДІ: 1,09-1,65; P = 0,005; деменція: HR 1,23; 95% ДІ 1,05-1,44; P = 0,01). Не було виявлено зв'язку з кодованими психіатричними діагнозами. Також не спостерігалось значного збільшення при діагнозах, поставлених значно раніше (Günak et al., 2021).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від оцінки ризику розвитку деменції в майбутньому, особливо за типом ХА, у людей з ЛКР. Ці переваги включають, серед іншого, впровадження профілактичних заходів на основі корекції способу життя та планування майбутнього. Потенційною перевагою також є виключення патології Альцгеймера шляхом зменшення психологічного стресу. Особиста цінність цієї потенційної вигоди сильно відрізняється від людини до людини. Існує ризик психологічного стресу через знання про підвищений ризик деменції. Потенційна шкода виникає через побічні ефекти люмбальної пункції, найчастіше це транзиторний післяпункційний головний біль. Серйозні або тривалі побічні явища є дуже рідкісними.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередженості: високий, немає зразків первинної медичної допомоги, обмежений загальний розмір вибірки.

Безпосередність: непряма, вимірюються конструкти/конструктиви ефектів.

Узгодженість результатів: мала кількість досліджень, слабка

узгодженість

Точність: низька, невеликі зразки для індивідуальних анкет.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Бажання індивідуальної оцінки ризику деменції у людей з легкими когнітивними розладами дуже різняться. Пацієнти повинні бути проінформовані про вибір і приймати зважене рішення.

Ресурси

Доступ до виконання люмбальної пункції в стаціонарних та амбулаторних умовах, як правило, можливий повсюдно, хоча за межами мегаполісів це передбачає більші відстані та довший час очікування. Витрати покриваються медичними страховими компаніями, серед іншого, як частина фіксованих платежів або як окремі послуги.

3.5 Структурне зображення

Структурне зображення у вигляді магнітно-резонансної томографії (МРТ) або комп'ютерної томографії (КТ), як частина етіологічної діагностики деменції або ЛКР використовується для візуалізації патернів атрофії та судинних уражень, а також для виключення об'ємних новоутворень або інших причин.

Запитання: Яке значення має структурна візуалізація для виявлення потенційно оборотних причин деменції, що потребують лікування, у людей із деменцією без конкретних клінічних доказів існування такої потенційно оборотної причини?

33	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Серед іншого, ми пропонуємо в рамках первинної діагностики, щоб виключити потенційно оборотні причини деменції, провести структурну візуалізацію головного мозку.	
	Література: IQWiG (2021) V20-03D Додаткова довідкова література: Clarfield (2003) PMID: 14557220 Gifford et al. (2000) PMID: 11025796 Health Quality Ontario (2014) PMID: 24592296	

	94% консенсус
--	---------------

У клінічній практиці церебральна структурна візуалізація часто виконується як частина діагностики деменції для виявлення потенційно оборотних причин деменції. Докази цього наведені нижче.

IQWiG Evidence Report No. 1012 (Assignment: V20-03D) – Structural Imaging, full report див. PDF у додатку

Запитання

Представлення доказів щодо доцільності проведення розширеної диференційної діагностики з використанням структурної візуалізації у людей із легкою та тяжкою деменцією без підозри на аномалію головного мозку, що спричиняє деменцію, порівняно з проведенням розширеної диференційної діагностики без використання структурної візуалізації.

Методи

Для складання звітів про евіденційність були розроблені профілі евідентності відповідно до Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Методологічні вимоги GRADE були дотримані і конкретизовані відповідно до загальних методів IQWiG.

Критерії включення до досліджень

Популяція

Представлення доказів включало дослідження за участю людей із легкою та тяжкою деменцією будь-якої етіології, у яких немає підозри на аномалію головного мозку, що спричинила деменцію, і ще не проводилася розширена диференційна діагностика, як описано в розділі про тестування та порівняння.

Тестове та порівняльне втручання

Інтервенція, що підлягала перевірці, включала розширену диференційну діагностику за допомогою структурної візуалізації: КТ або МРТ, кожна без контрастної речовини. Як порівняльну інтервенцію розглядали діагностику без зазначеної розширеної диференційної діагностики за допомогою структурної візуалізації.

Кінцеві точки

Представлення доказової бази для розширеної диференційної діагностики з використанням структурного зображення має ґрунтуватися на кінцевих точках, які були визначені робочою групою з написання настанови та віднесені до категорії «критичні для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з деменцією:

§ Зміна терапії в результаті знахідки на основі структурної візуалізації

§ Побічні явища

Якби для оцінки були доступні результати щодо інших кінцевих точок, таких як симптоми деменції та якість життя, пов'язана зі здоров'ям, їх також можна було б включити.

Види досліджень

Для підготовки звіту про евіденційність була врахована наступна інформація для відповіді на поставлене питання:

РКД є найбільш надійними щодо результатів, якщо вони були проведені методологічно правильно та відповідають поставленому питанню. Тому вони забезпечують самі надійніші результати для представлення доказів медичної інтервенції.

Оскільки РКД не були доступні в достатній кількості та/або якості для порівняння, дослідження з нижчими рівнями доказовості (такі як порівняльні когортні дослідження) також були б включені до представлення доказів. Важливим аспектом надійності результатів у нерандомізованих порівняльних дослідженнях є контроль за змішуючими (confounders) факторами, наприклад за допомогою багатофакторних статистичних методів.

Тривалість дослідження

Обмежень щодо тривалості дослідження не було.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період видання

Дослідження з датою публікації з 2010 року були включені до представлення доказів.

Результат

Результати дослідження вказують на те, що немає достатніх доказів для відповіді на це питання, оскільки не вдалося ідентифікувати ані відповідні РКД, ані не РКД.

Оскільки жодне дослідження не могло бути включеним, відповідно відсутні дані щодо кінцевих точок. Відсутність доказів свідчить про необхідність майбутніх досліджень.

Додаткові дані

Частота потенційно оборотних причин деменції, які можна діагностувати за допомогою структурного зображення, а також чутливість і специфічність клінічних симптоматичних алгоритмів.

В одній статті було узагальнено 7 досліджень із загальною кількістю 1505 пацієнтів із клінік пам'яті або лікарень, які повідомляли про частоту потенційно оборотних причин деменції, які можна було діагностувати рентгенологічно. У всіх дослідженнях разом частота становила 84 випадки (5,6%). Частота в окремих дослідженнях коливалася від 0% до 10,4%. Були включені лише документи, які повідомляли про клінічний алгоритм прогнозування щодо наявності такого результату. На основі цього були розроблені та протестовані різні алгоритми прогнозування на гіпотетичній когорті з 1000 осіб із частотою 5% оборотних причин деменції, які потенційно можна виявити за допомогою візуалізації. Один із шести алгоритмів показав чутливість >85%. Жоден не показав специфічність >85%. Усі показали позитивну прогностичну цінність (PPV) <15%. Залежно від алгоритму було ідентифіковано від 6 до 44 осіб із гіпотетичних 50 осіб (5%) (Gifford et al., 2000).

У іншому мета-аналізі було узагальнено 39 досліджень 1987-2001 років із загалом 5620 людьми з деменцією, які представили частоту потенційно оборотних причин деменції. З них 23 дослідження повідомили про подальші дані. В усіх дослідженнях, разом узятих, частота потенційно оборотних причин деменції становила 9%. У дослідженнях, які надали дані щодо подальшого спостереження, 0,6% показали покращення або ремісію (Clarfield, 2003).

У незалежній послідовній серії випадків із 1000 пацієнтів у датській клініці пам'яті 432 людини мали діагноз деменції. З них 15 осіб мали нормотензивну гідроцефалію, а 8 осіб мали внутрішньочерепну пухлину, як потенційно оборотну основну причину деменції (4%) (Hejl et al., 2002).

Канадський звіт Health Technology Assessment (HTA) включає загалом 15 досліджень, посилається на дослідження Gifford та ін. (2000) і Clarfield (2003), і доповнюється двома одноцентровими дослідженнями клінік пам'яті з 210 і 146 пацієнтами. Автори підкреслюють неоднорідність даних і відсутність досліджень серед лікарів загальної практики. Вони дійшли висновку, що клінічна користь структурної візуалізації є найбільшою, коли є підозра на змішану етіологію деменції та коли існує діагностична невизначеність протягом тривалого часу. Перевага, ймовірно, буде найменшою в осіб, які відповідають клінічним критеріям деменції при ХА. Крім того, автори кажуть, що клінічні ознаки або клінічні алгоритми не передбачають, хто потенційно отримує користь від церебральної візуалізації (Ontario Health Technology Assessment Series, 14; № 1, 2014). (IQWiG, 2021, V20-03D,)

Запитання: Чи використання МРТ є інформативнішим за КТ у діагностиці деменції?

34	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо віддати перевагу МРТ перед КТ для отримання структурного зображення з	

	метою етіологічної діагностики деменції.
Чутливість, специфічність для судинної деменції: Низька ⊕⊕⊖⊖ Згода між оцінками для уражень і атрофії білої речовини: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Beynon et al. (2012) PMID: 22672344 Ferguson et al. (2018) PMID: 29576397
	97% (сильний) консенсус

У мета-аналізі 7 аутопсійних і 31 неаутопсійних досліджень Beynon et al. (2012) оцінили чутливість і специфічність КТ і МРТ для діагностики судинної деменції, діагностованої за критеріями Національного інституту неврологічних розладів та інсульту (NINDS) та критеріями міжнародної асоціації з наукових досліджень у неврології (NINDS-AIREN) у більшості досліджень. Чутливість і специфічність для відповідних судинних уражень становили 71% (95% довірчий інтервал (ДІ) (53-85%)) і 55% (44-66%) в 11 дослідженнях КТ. Чутливість та специфічність у 6 дослідженнях МРТ становили 95% (87-98% ДІ 53-85%) і 26% (12-50%). Загальна кількість хворих – 4377 осіб.

У дослідженні Ferguson et al. (2018) порівняли МРТ і КТ у виявленні уражень білої речовини та атрофії кори у 70 пацієнтів. Збіг між візуальними оцінками обох методів щодо уражень білої речовини (зважений К = 0,55-0,75) і атрофії (зважений К = 0,18-0,44) був помірним. МРТ було більш чутливим для виявлення малих і лакунарних інфарктів (Ferguson et al., 2018).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

МРТ є більш чутливим методом для виявлення відповідних знахідок в етіологічній діагностиці деменції, особливо судинних уражень. Це не пов'язано з підвищеним ризиком шкоди для пацієнта порівняно з КТ.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередження: низький.

Безпосередність: діагностично значущі маркери візуалізації обох методів були досліджені, а також підтверджені посмертно на меншій кількості гістологічних зразків.

Узгодженість результатів: помірна з точки зору вищої чутливості МРТ, особливо при ураженнях білої речовини.

Точність: помірна, використовували візуальні шкали оцінки.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: великий щодо відмінностей у чутливості при

виявленні уражень білої речовини.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Передбачається, що жодна процедура не має переваги, за винятком людей, які страждають від клаустрофобії щодо МРТ або мають протипоказання до виконання МРТ.

Ресурси

Апарати МРТ і КТ доступні в Німеччині по всій країні. Витрати покладаються на суб'єктів господарювання.

Запитання: Яке значення має МРТ в етіологічній диференційній діагностиці деменції?

35	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо використовувати структурну МРТ, зокрема для оцінки регіонарної атрофії, включаючи медіальну скроневу частку, ступінь судинних уражень, в етіологічній диференційній діагностиці первинних деменцій.	
Специфічність, чутливість до патології Альцгеймера: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Cure et al. (2014) PMID: 24840572 Додаткова довідкова література: Fazekas et al. (1987) PMID: 3496763 Scheltens et al. (1992) PMID: 1431963	
	97% (сильний) консенсус	

У мета-аналізі 20 досліджень було виявлено чутливість 83% (95% ДІ: 77%-87%) і специфічність 89% (85%-91%) (площа під кривою (AUC): 0,93, 95% ДІ: 0,90-0,95) при диференціації людей із ХА порівняно зі здоровими людьми за допомогою МРТ. Для диференційної діагностики ХА з деменцією без ХА чутливість у 7 дослідженнях становила 84% (95% ДІ: 79%-88%), а специфічність становила 76% (95% ДІ: 55%-89%), (AUC: 0,85, 95% ДІ: 0,81-0,87) (Bloudek et al. 2011).

У мета-аналізі різних діагностичних процедур для виявлення ХА, кожна з яких має посмертну валідацію, було узагальнено 5 МРТ-досліджень, у яких як контрольні групи брали участь або люди без деменції, або люди з не-Альцгеймерівською деменцією. Чутливість становила 75,4% (95% ДІ: 67,0%-

83,3%), специфічність — 80,0% (95% ДІ: 73,2%-86,8%), а AUC становила 0,83 (Cure et al., 2014).

Довідкова інформація:

Для типової ХА з амнестичними симптомами характерна середньоскронева та тім'яна глобальна атрофія. Особливо виражена атрофія гіпокампу з обох сторін.

Існують атипові варіанти ХА, при яких є задньо-потилична, лобова або виражена скронево-тім'яна атрофія зліва.

При ЛСД можуть спостерігатися бітемпорально-лобова і лівостороння скронево-тім'яна або скронево-дольова атрофія.

Пошкодження судинного походження до рівня середнього ступеня, особливо білої речовини, сумісні з діагнозом ХА. Якщо є додаткове ураження судин головного мозку і одночасні ознаки ХА, діагностують змішану деменцію.

Судинну деменцію слід діагностувати не тільки на основі даних візуалізації, а скоріше на основі критеріїв судинної деменції.

При використанні клінічних діагностичних критеріїв результат МРТ, який не є типовим для діагнозу, не виключає діагноз.

Особливо на ранніх стадіях захворювання пошкодження нейронів може бути настільки мінімальним, що атрофію неможливо виявити на МРТ зображенні.

При виконанні МРТ необхідно бути уважним щодо послідовностей, нахилу та роздільної здатності, щоб можна було оцінити регіональну атрофію, включаючи медіальну скронеvu частку, а також тягар судинного ураження. Рекомендується візуальна оцінка (наприклад, шкала Шельтенса для гіпокампу, шкала Фазекаса для судинних уражень) (Scheltens та ін., 1992; Faszekas та ін., 1987).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Окрім виключення потенційно оборотних причин деменції, МРТ сприяє етіологічній диференційній діагностиці. Це може мати переваги з точки зору прогнозу та лікування. У разі дотримання критеріїв виключення при проведенні МРТ ризик нанести шкоду пацієнтові дуже низький.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередження: низький.

Безпосередність: моделі атрофії, відомі з посмертних досліджень, і судинні ураження візуалізуються за допомогою МРТ.

Узгодженість результатів: висока, але слід зазначити, що немає повного збігу між клінічно визначеними синдромами деменції, якщо вони використовуються як діагностичний критерій у дослідженнях, і

нейропатологічним діагнозом, яке виражається у формі атрофії на МРТ. На ранніх стадіях захворювання атрофія часто є дуже ледь помітною або не виявляється.

Точність: середня.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: помірний між обстеженими групами.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти бажатимуть зробити МРТ, враховуючи критерії виключення, як частину діагнозу, щоб визначити причину деменції.

Ресурси

Апарати МРТ доступні в Німеччині по всій країні. Витрати покладаються на суб'єктів господарювання.

Запитання: Чи має сенс проведення регулярної структурної візуалізації у пацієнтів із деменцією?

36	Положення	Нове Станом на 2023
ЕК	Ми не рекомендуємо проводити регулярну структурну візуалізацію у пацієнтів із деменцією.	
	Література: -	
	91% консенсус	

Наукових або клінічних доказів необхідності регулярного проведення контрольної візуалізації при деменції немає. В окремих випадках можуть бути клінічні показання, наприклад, у разі незвичайного перебігу захворювання або раптової зміни клінічного стану пацієнта. Новітня майбутня терапія може вимагати подальших досліджень для моніторингу можливих побічних ефектів.

Запитання: Чи можна оцінити ризик розвитку деменції при ЛКР за допомогою структурної МРТ?

37	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього	Ми пропонуємо в окремих випадках враховувати об'єм гіпокампу при оцінці ризику розвитку в	

(В)	майбутньому деменції в осіб із ЛКР, як додатковий, але не єдиний показник для прогнозування виникнення деменції.
Чутливість, специфічність щодо переходу від ЛКР до хвороби Альцгеймера: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Lombardi et al. (2020) PMID: 32119112
	97% (сильний) консенсус

Lombardi et al. в метааналізі узагальнених досліджень із загальною кількістю 3935 осіб із ЛКР показали, що у 1341 (34%) розвинулася ХА протягом 2-3 років, у 2594 (66%) не розвинулася ХА, а у 1% розвинулась деменція без ХА.

Чутливість такого показника як зміна об'єму гіпокампа (22 дослідження) у людей з ЛКР у розвитку деменції становила 73% (95% ДІ: 64%-80%), а специфічність 71% (95% ДІ: 65%-77%). Зміна медіального об'єму скроневої частки (7 досліджень) продемонструвала чутливість 64% (95% ДІ: 53%-73%) і специфічність 65% (95% ДІ: 51%-76%). Зміни розміру бічного шлуночка (5 досліджень) продемонстрували чутливість 57% (95% ДІ: 49%-65%) і специфічність 64% (95% ДІ: 59%-70%). Зміни об'єму енторинальної кори або загального об'єму мозку не можна було оцінити мета-аналізом через відсутність досліджень (Lombardi та ін. 2020).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від оцінки ризику розвитку в майбутньому деменції, особливо Альцгеймерівського типу, у людей з ЛКР. Ці переваги включають, серед іншого, впровадження профілактичних заходів на основі планування способу життя та планування майбутнього. Особиста цінність цієї потенційної вигоди сильно відрізняється від людини до людини.

Існує ризик психологічного стресу через знання про підвищений ризик розвитку деменції. Якщо критерії виключення при проведенні МРТ дотримані, ризик нанести шкоду пацієнтові знижується.

Достовірність доказів

Помірна

Ризик похибки: помірний, оскільки суб'єкти дослідження не повністю відповідають популяції пацієнтів, які перебувають на лікуванні.

Безпосередність: враховуючи, дослідження вивчають питання, яке також виникає під час догляду (зв'язок об'ємів мозку з майбутнім ризиком деменції у людей з ЛКР).

Постійність результатів: низький, широкий діапазон розмірів ефекту.

Точність: висока, діагностичні критерії ЛКР та деменції, а також збір даних МРТ та аналіз даних також відповідають стандартам надання допомоги.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Бажання оцінити ризик деменції значно відрізняється серед осіб з ЛКР.

Ресурси

Апарати МРТ доступні в Німеччині по всій країні. Витрати покладаються на суб'єктів господарювання.

Запитання: Яке значення мають процедури автоматизованого МРТ-аналізу порівняно з візуальною оцінкою в контексті діагностики деменції?

38	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ⇓ категорично проти (A)	Не рекомендується використовувати автоматизовані методи аналізу для структурної МРТ як єдиний метод без радіологічно-візуальних результатів у контексті діагностики деменції.	
Чутливість, специфічність щодо деменції Альцгеймера або ЛКР: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Quek et al. (2022) PMID: 34964531 Додаткова довідкова література: Battineni et al. (2022) PMID: 36004895 Ciungnet et al. (2011) PMID: 20542124 Fritzsche et al. (2010) PMID: 20440655 Hänggi et al. (2011) PMID: 21709375 Ivanoiu et al. (2015) PMID: 25114071 Min et al. (2017) PMID: 28075620 Prestia et al. (2013) PMID: 23375562 Vermuri et al. (2011) PMID: 21195775 Westman et al. (2011) PMID: 21811624 Westman et al. (2010) PMID: 20847449	
	100% (сильний) консенсус	

Розробка повністю або частково автоматизованих підходів до оцінки даних структурного зображення в контексті деменції відбувається дуже швидко. Методи включають автоматизоване вимірювання окремих ділянок мозку

порівняно зі стандартними популяціями та вимірюванням інших параметрів, таких як товщина кори головного мозку або виявлення судинного ураження. У діагностичному аналізі використовуються методи машинного навчання (МН) або інші методи штучного інтелекту (ШІ). Багато досліджень описують еквівалентність або перевагу цих процедур порівняно з візуальною діагностикою. Однак, існує велика нестача досліджень, які вивчають застосування їх в практичній медицині, а також бракує процедур, які можна розглядати, як стандартні. На цьому фоні використання цих процедур, як єдиної діагностичної процедури без візуальних результатів наразі не рекомендується.

У численних роботах T1-зважені 3D дані МРТ із приблизно 1 мм³ величиною вокселів оцінюються візуально, також за допомогою візуальних шкал (наприклад, атрофія медіальних відділів скроневої частки (МТА) = шкала Шельтенса, оцінка Еріка, РА = оцінка Коедама, оцінка глобальної атрофії), а також визначається об'єм гіпокампу і скронево-мезіальної структури вручну, напівавтоматично або повністю автоматично, або мозок оцінюється за допомогою воксельної, поверхневої, регіональної морфометрії, вимірюється товщина кори головного мозку, частково за допомогою алгоритмів на основі ШІ.

В основному включались пацієнти з деменцією Альцгеймерівського типу або іншими формами деменції, з ЛКР та здоровими людьми у вигляді контрольної групи, досліджувалися розподіл груп і точність, з якою можна передбачити перехід від ЛКР до деменції.

Чутливість діагностичної візуальної оцінки структурних МРТ для відмежування деменції типу Альцгеймера від здорових осіб в середньому становить близько 80%, із специфічністю від 70% до 95%. Використання візуальних оцінок, ручної волюметрії гіпокампа, автоматизованої (гіпокампальної) волюметрії, воксельної та регіонально орієнтованої морфометрії, вимірювань товщини кори та підтриманих ШІ предиктивних моделей незначно підвищує чутливість і специфічність.

Приклади індивідуальних досліджень

Fritzsche et al. досліджували 15 осіб з деменцією типу Альцгеймера, 18 осіб з ЛКР (з яких 10 розвинули деменцію в процесі спостереження) та 15 контрольних осіб за допомогою ручного вимірювання ширини темпорального рогу, а також ручної та автоматизованої волюметрії гіпокампу. Пацієнтів із деменцією Альцгеймера можна було відрізнити від здорових осіб з чутливістю 60% та специфічністю 80% за шириною темпорального рогу, 80% та 87% за ручною волюметриєю, а також 87% та 87% за автоматизованою волюметриєю гіпокампу. Для прогнозування перехідного процесу від ЛКР до ХА ці показники становили 40% і 100%, 60% і 88%, а також 70% і 88% (Fritzsche et al., 2010).

Westman et al. обстежили 30 осіб із ХА та 36 осіб із контрольної групи за допомогою регіональної волюметрії за допомогою ШІ, вимірювання товщини кори головного мозку та МР-спектроскопії. Людей із ХА можна відрізнити від

здорових людей, використовуючи структурні МРТ-зображення із чутливістю 93% і специфічністю 86% (Westman et al. 2010).

Cuingnet et al. досліджували точність різних воксельних та регіонально орієнтованих морфометричних методів, а також вимірювань товщини кори у 509 осіб з бази даних ADNI, застосовуючи автоматичну класифікацію з використанням цих параметрів. Пацієнтів, які страждають на ХА, можна відокремити від здорових людей з чутливістю 65%-81% і специфічністю 77%-95%. Для відокремлення людей із ЛКР, у яких розвинулася деменція, порівняно з людьми з ЛКР, у яких не розвинулася деменція, чутливість становила 51–73%, а специфічність – близько 85% (Cuingnet et al. 2011).

Коментар робочої групи: ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) - це світова база даних, що включає повну колекцію МРТ і ПЕТ-зображень, генетичну інформацію, когнітивні тести, біомаркери ліквору та крові; заснована у 2004 році.

Hänggi та ін. обстежили 59 людей з ХА, 18 людей з ЛКР та 52 особи контрольної групи за допомогою регіональної морфометрії у 28 скроневих і тім'яних областях. Як гіпокамп, так і ліва верхня тім'яна звивина та супрамаргінальна звивина були областями, які найкраще віддиференціювали пацієнтів з ЛКР від контрольної групи (чутливість 62%-81%, специфічність 56%-67%) (Hänggi et al., 2011).

Vemuri et al. проаналізували структурні МРТ 48 людей із ХА, 20 із деменцією з тільцями Леві (DLB), 47 пацієнтів із лобово-скроневою дегенерацією TDP43 (FTLD-TDP43) та 120 осіб із контрольної групи, діагноз у всіх випадках був підтверджений розтином, за допомогою воксельної та регіональної морфометрії. У кластерному аналізі скронево-мезіальна та скронево-тім'яна атрофія вказувала на ХА, фронтальна та скронева атрофія наводила на думку про FTLD, а атрофія мигдалини, базальних скроневих часток і дорсальної частини середнього мозку — на деменцію з тільцями Леві. У зазначеній класифікації чутливість і специфічність для ХА становили 91% і 84%, для FTLD 84% і 94% та для DLB 79% і 99% (Vemuri et al. 2011).

Westman et al. досліджували 75 людей із ХА, 101 людину з ЛКР та 81 людину контрольної групи, використовуючи шкалу МТА Шельтенса, ручну волюметрію гіпокампа та багатофакторний аналіз із 57 змінними, який включав вимірювання регіональних об'ємів та вимірювання товщини кори. Людей з ХА можна віддиференціювати від здорових людей шляхом запису оцінки МТА за шкалою Шельтенса з чутливістю 79% і специфічністю 83%. Багатофакторний аналіз показав дещо вищу специфічність 88% з аналогічною чутливістю. Ручна волюметрія показала чутливість 93% і специфічність 85%. Чутливість виявлення особи з ЛКР, у якої розвинулася деменція, становила 68%, 79% і 68% (Westman et al. 2011).

Nata et al. виконали волюметрію гіпокампу у 49 осіб з ХА, 30 осіб з ЛКР та 30 осіб контрольної групи з повністю автоматизованою волюметрією скронево-

мезіальних структур (енторинальна кора, субікулум, зубчаста звивина, СА1-СА4, ВА 35, 36). Енторинальна кора головного мозку, субікулум і СА1 продемонстрували порівнянну чутливість і специфічність до об'єму гіпокампа при відокремленні людей з деменцією типу Альцгеймера від здорових людей, а також людей з ЛКР та контрольною групою (Hata et al. 2019).

Prestia et al. досліджували 42 людини з ХА з продромальною формою ХА та 51 людину з стабільним ЛКР у 2-х когортах за допомогою ручної, напіваавтоматичної та повністю автоматизованої волюметрії гіпокампу. Чутливість для виявлення пацієнтів без явних клінічних ознак ХА була низькою — 28–50 %, тоді як специфічність була значно вищою — 61–94 % (Prestia et al. 2013).

Ivanoiu et al. досліджували різні біомаркери за допомогою флютематамол-ПЕТ (ФДГ-ПЕТ), МРТ, щоб віддиференціювати 60 осіб із ЛКР від 32 здорових людей. МРТ-біомаркером був об'єм гіпокампу нормалізований до внутрішньочерепного об'єму. Це вимірювання досягло чутливості 50% із специфічністю 84%. (Ivanoiu та ін. 2015)

Min et al. обстежили 30 осіб із легкою та помірною ХА та 25 осіб із контрольної групи, використовуючи візуальну оцінку медіальної скроневої частки та повністю автоматизовану волюметрію. Обидва методи не були дуже чутливими у виявленні пацієнтів з ХА у 63%, але надійно виявляли здорових людей у 92% та 100% відповідно (Min et al. 2017).

Мета-аналізи

Quek та ін. порівняли ручні та автоматизовані вимірювання об'єму гіпокампа серед даних когорти пацієнтів з ХА. Об'єднана стандартизована середня різниця (SMD) між обома методами становила 0,22 (95% ДІ від -0,50 до 0,93) і тому не була значущою. Автори вказують на значну неоднорідність досліджень (Quek et al., 2022).

Battineni та ін. розглянули роботу щодо застосування ІІІ у діагностиці ХА за допомогою МРТ. Було включено 29 досліджень. Загалом повідомляється про діагностичну точність від 73,3% до 99% (Battineni et al., 2022).

Мета-аналізи

Quek та ін. порівняли ручні та автоматизовані вимірювання об'єму гіпокампа серед даних когорти пацієнтів з ХА. Об'єднана SMD між обома методами становила 0,22 (95% ДІ від -0,50 до 0,93) і тому не була значущою. Автори вказують на значну неоднорідність досліджень (Quek et al., 2022).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Автоматизований метод МР-аналізу дозволяє досягти вищої діагностичної точності та може забезпечити додаткову користь порівняно з аналізом МР-зображень без використання автоматизованих методів. Помилкова діагностика, особливо при використанні лише цього методу, може призвести до шкоди.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередженості: високий, багато методів ще перевіряються.

Безпосередність: треба врахувати, що дослідження вивчають питання про те, чи автоматизовані процедури перевершують клінічні візуальні процедури.

Постійність результатів: низька, широкий діапазон діагностичної точності.

Точність: низька, широкий спектр методів, відсутність клінічно встановленого методу.

Упередженість публікації: ймовірно помірна.

Сила ефекту: від відсутності додаткового ефекту до значного додаткового ефекту.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

У більшості випадків бажання пацієнтів поставити правильний діагноз високе.

Ресурси

Автоматизовані методи аналізу доступні лише в обмеженій мірі, часто не перевірені та не існує встановленого стандарту

3.6 Молекулярна візуалізація

Молекулярна візуалізація, як метод ядерної медицини, відображає церебральний метаболізм, церебральну перфузію, церебральні амілоїдні відкладення, щільність транспортера дофаміну або симпатичну іннервацію. У разі окремих нейродегенеративних захворювань дослідження відіграють важливу роль у діагностиці.

3.6.1 Позитронно-емісійна томографія флуорODEОКСИГЛЮКОЗИ [18F] (ФДГ-ПЕТ), ОДНОФОТОННА ЕМІСІЙНА КТ ГЕКСАМЕТИЛПРОПІЛЕНАМІНОКСИМУ (НМРАО-ОФЕКТ)

Запитання: яка чутливість та специфічність ФДГ-ПЕТ або, альтернативно, перфузійної ОФЕКТ (НМРАО-ОФЕКТ) при діагностиці ХА (підтверджується посмертним аналізом або амілоїдним ПЕТ)?

Запитання: яка чутливість та специфічність ФДГ-ПЕТ або, альтернативно, перфузійної ОФЕКТ (НМРАО-ОФЕКТ) при постановці клінічного діагнозу деменції Альцгеймера?

Запитання: Яка чутливість та специфічність ФДГ-ПЕТ у людей з деменцією при ХА та без ХА, в межах форм деменції без ХА та в межах атипичних варіантів ХА?

Запитання: Який вплив має використання ФДГ-ПЕТ на клінічне лікування (включаючи точність діагнозу, зміну діагнозу, зміну терапії) у людей із деменцією або ЛКР?

39	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (А)	Ми рекомендуємо провести ФДГ-ПЕТ дослідження, якщо причина деменції або ЛКР залишається незрозумілою після виключення оборотних причин і після клінічного та нейропсихологічного обстеження та, якщо необхідно, після дослідження біомаркерів ліквору, а також якщо очікується, що диференціальна діагностика матиме вплив на клінічне лікування.	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера: Помірний ⊕⊕⊕⊖ Зміна клінічного лікування, зміна етіологічного діагнозу: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Lesman-Segev et al. (2021) PMID: 33219525 Mosconi et al. (2008) PMID: 18287270 Perini et al. (2021) PMID: 32734458 Додаткова довідкова література: Bergeron et al. (2016) PMID: 26484904 Jagust et al. (2007) PMID: 17724289 Laforce et al. (2010) PMID: 20539026 Motara et al. (2017) PMID: 27637430 Ossenkoppele et al. (2013) PMID: 23953396	
	100% (сильний) консенсус	

40	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (В)	Ми пропонуємо використовувати автоматизовані методи аналізу ФДГ-ПЕТ на додаток до візуального аналізу.	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера:	Література: Mosconi et al. (2008) PMID: 18287270	

Помірний ⊕⊕⊕⊖	
	100% (сильний) консенсус

41	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати перфузійну ОФЕКТ (НМРАО-ОФЕКТ) як альтернативу, якщо ФДГ-ПЕТ недоступний, а також використовувати автоматизовані методи аналізу.	
Чутливість, специфічність щодо патології Альцгеймера: Помірний ⊕⊕⊕⊖ Диференціація від інших деменцій: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Додаткова довідкова література: Guedj et al. (2022) PMID: 34882261 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Foster et al. (2007) PMID: 17704526 Kerklaan et al. (2014) PMID: 24576796 Minoshima et al. (2001) PMID: 11558792 Parmera et al. (2021) PMID: 33206389 Taswell et al. (2015) PMID: 26251415	
	95% консенсус	

ФДГ-ПЕТ вимірює поглинання глюкози нервовою клітиною. Гіпометаболізм свідчить про пошкодження нейронів. Окремі нейродегенеративні захворювання характеризуються типовою картиною гіпометаболізму. При ХА, зазвичай, спостерігається гіпометаболізм як у скронево-тім'яній, так і в середньо-тім'яній (precuneus) ділянках. При деменції з тільцями Леві гіпометаболізм зазвичай поширюється на потиличну частку. Лобово-скроневі захворювання характеризуються типовим регіональним гіпометаболізмом залежно від підтипу.

НМРАО-ОФЕКТ вимірює церебральну перфузію, яка демонструє подібну картину до ФДГ-ПЕТ при нейродегенеративних захворюваннях.

Чутливість і специфічність ФДГ-ПЕТ при деменції Альцгеймера

Мета-аналіз 2 досліджень ФДГ-ПЕТ (182 суб'єкта) з посмертною перевіркою показав чутливість 89% (95% ДІ: 84%-94%) і специфічність 74% (95% ДІ: 73%-74%) для диференціації людей із деменцією та ХА порівняно з

людьми з деменцією без патології Альцгеймера на основі моделі розподілу гіпометаболізму (Fink та ін., 2020).

Для такого ж порівняння мета-аналіз 3 досліджень НМРАО-ОФЕКТ (205 суб'єктів) показав чутливість 64% (95% ДІ: 57%-94%) і специфічність 83% (95% ДІ: 76%-92%) (Fink та ін., 2020).

У іншому дослідженні за участю 101 особи з патологоанатомічними результатами, моделі ФДГ-ПЕТ показали чутливість 80% (95% ДІ: 68%-92%) і специфічність 84% (95% ДІ: 74%-93%) для диференціації патологій ХА та інших патологій (Lesman-Segev et al., 2021).

У мета-аналізі ФДГ-ПЕТ для диференціації між клінічно діагностованою деменцією при ХА та контрольною групою без деменції в 20 дослідженнях чутливість склала 90% (95% ДІ: 84%-94%) і специфічність 89% (95% ДІ: 81%-94%) (AUC: 0,96, 95% ДІ: 0,93-0,97). У тій же роботі мета-аналіз 11 досліджень НМРАО-ОФЕКТ показав чутливість 80% (95% ДІ: 71%-87%) і специфічність 85% (95% ДІ: 79%-90%) (AUC: 0,90, 95% ДІ: 0,87-0,92) (Bloudek et al., 2011).

Додаткова довідкова інформація щодо чутливості та специфічності ФДГ-ПЕТ при ХА

Jagust та ін. показали в підтвердженому розтинном дослідженні 44 випадків, що чутливість ФДГ-ПЕТ для патологічної діагностики деменції при ХА становила 84%, а специфічність – 74%, тоді як суто клінічний діагноз мав значення чутливості 76% і сягнув 58% специфічності (Jagust et al., 2007). Це свідчить про додаткову діагностичну цінність ФДГ-ПЕТ.

Диференціація різних форм деменції

У мета-аналізі Bloudek et al. порівняння деменції при ХА з деменцією без ХА в 10 дослідженнях чутливість для ФДГ-ПЕТ становила 93% (95% ДІ: 85%-97%) і специфічність 70% (95% ДІ: 64%-76%) (AUC: 0,72, 95% ДІ: 0,68-0,76). (Bloudek та ін., 2011).

Метааналіз 8 досліджень НМРАО-ОФЕКТ показав чутливість 79% (95% ДІ: 65%-88%) і специфічність 81% (95% ДІ: 72%-87%) при диференціації деменції при ХА та деменції без ХА (AUC: 0,86, 95% ДІ: 0,83-0,89) (Bloudek et al., 2011).

Міжнародне багатоцентрове дослідження Mosconi et al. демонструє правильні показники класифікації, постійно > 90%, у загалом 548 осіб із деменцією при ХА, ЛКР, деменцією з тільцями Леві та ЛСД, а також здорових людей при використанні ФДГ-ПЕТ зі стандартизованою оцінкою на основі вокселів (Mosconi та ін. 2008).

Додаткова довідкова інформація щодо диференціації різних форм деменції (зразкові індивідуальні дослідження)

Деменція Альцгеймера проти ЛСД

При диференціації деменції з ХА та лобово-скроневою дегенерацією (одне дослідження, 45 осіб) ФДГ-ПЕТ продемонструвало чутливість 97% (95% ДІ: 96%-98%) і специфічність 66% (95% ДІ: 59%-73%) (Fink та ін., 2020).

У дослідженні за участю 31 людини з деменцією при ХА та 14 осіб із ЛСД, у кожного з яких проводилася посмертна перевірка діагнозу, чутливість була досягнута за допомогою ФДГ-ПЕТ з воксельним аналізом 86% (стереотаксична поверхнева проекцією (SSP)) із специфічністю 98% та діагностичною точністю 90%. Чисто клінічна оцінка досягла діагностичної точності 79% (Foster et al., 2007).

Деменція при ХА проти деменції з тільцями Леві

При диференційній діагностиці деменції з тільцями Леві на основі потиличного гіпометаболізму характерного для ХТЛ на відміну від деменції при ХА Minoshima et al. підтвердили за допомогою аутопсії (11 DLB та 10 ХА) чутливість 90% з 80% специфічністю (Minoshima et al. 2001).

Варіанти ХА

Taswell та ін. повідомили про середню діагностичну точність ФДГ-ПЕТ 84% при диференціації клінічних підтипів ХА, визначених позитивним амілоїдним ПЕТ (загалом 94 випадки), порівняно з середньою точністю 65% для суто клінічного діагнозу (Taswell et al., 2015).

Щодо етіологічної класифікації кортикобазального синдрому (КБС) ФДГ-ПЕТ порівняно з амілоїдним-ПЕТ, як золотим стандартом, у 45 пацієнтів показала чутливість 77% і специфічність 100% з точністю 88% для виявлення основної ХА (Parmera et ін., 2021).

Лобово-скронева деменція

В огляді було узагальнено діагностичне значення ФДГ-ПЕТ для диференціації різних форм первинної прогресуючої афазії. Повідомлялося про значення точності 84% для всіх варіантів і понад 90% для окремих варіантів. Автори вказують на невеликі вибірки та отримані в результаті слабкі докази (Bouwman et al., 2018)

У 52 осіб із підозрою на поведінковий варіант FTD без виявленої атрофії на МРТ було використано ФДГ-ПЕТ з чутливістю 47% і специфічністю 92% для ідентифікації тих людей, стан яких протягом двох років погіршився у формі, типовій для поведінкового FTD (Kerklaan та ін., 2014).

Вплив ФДГ-ПЕТ на клінічне лікування

У проспективному дослідженні 277 пацієнтів у клініці пам'яті з початковим етіологічним діагнозом на основі клінічного обстеження та структурної візуалізації, але з неясними результатами біомаркерів СМР або без біомаркерів СМР, Perini та інші показали, що ФДГ-ПЕТ у 31% пацієнтів (з ЛКР або деменцією) призвели до зміни первинного етіологічного діагнозу (у 32%

людей з ЛКР та у 29% людей з деменцією). У пацієнтів, етіологічно не визначених раніше, діагноз був встановлений у 63% (Perini et al., 2021).

Додаткова довідкова інформація про вплив ФДГ-ПЕТ на діагностичну оцінку та клінічне лікування

Bergeron та ін. ретроспективно вивчили ефект подальшого обстеження ФДГ-ПЕТ у 59 осіб з незрозумілою деменцією. Кількість неясних діагнозів зменшилася з 80% до 34%. Це призвело до зміни діагнозу у 24% випадків і зміни в лікуванні у 22% пацієнтів (Bergeron et al 2016).

Laforce та ін. у 94 людей з ЛКР та типовою, атипичною або неясною деменцією ретроспективно ФДГ-ПЕТ показало зміну діагнозу у 29%, зменшення неясних випадків на 23% та збільшення використання інгібіторів ацетилхолінестерази на 64% (Laforce et. ін., 2010).

Motara та інші ретроспективно показали у 136 людей з різними діагнозами експертних центрів з розладів пам'яті, що точність діагностики зросла на 43%. У 35% початковий клінічний діагноз був змінений. У 42% випадків ФДГ-ПЕТ означало, що подальші обстеження більше не потрібні, а в 32% відбулася зміна терапії (Motara et al., 2016).

Ossenkoppele та інші ретроспективно показали зміну діагнозу у 23% пацієнтів із 154 пацієнтів із клініки пам'яті, коли ФДГ-ПЕТ комбінували з амілоїдною ПЕТ. Діагностична достовірність зросла з 71% до 87% (Ossenkoppele et al., 2013).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від встановлення етіологічного діагнозу, оскільки це може призвести до змін у лікуванні, зокрема шляхом зміни діагнозу під час консультування щодо прогнозу та супровідних рекомендацій, які впливають з нього, а також у лікуванні, включно з препаратами проти деменції. Наразі не існує користі від молекулярно-специфічної фармакотерапії для окремих нейродегенеративних захворювань.

Якщо обстеження проведено належним чином і дотримано протипоказань, ризик ушкодження в будь-якій мірі відсутній.

Достовірність доказів

Помірна

Ризик упередженості: високий, немає зразків первинної медичної допомоги, обмежений загальний розмір вибірки.

Безпосередність: непряме, без прямого, лише непряме виявлення конкретних патологій, вплив на клінічне лікування як непрямий наслідок.

Узгодженість результатів: висока діагностична точність, мета-аналізи та окремі дослідження показують порівняльні результати.

Точність: низька, відсутність загальноприйнятих порогових критеріїв

для диференціації різних захворювань.
Упередженість публікації: ймовірно низька.
Розмір ефекту: не застосовується.
Залежність доза-реакція: не застосовується.
Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів віддають перевагу етіології синдромної деменції та бажають відповідного клінічного лікування.

Ресурси

ФДГ-ПЕТ або перфузійне ОФЕКТ в принципі є загальнодоступними. Покриття витрат на перфузійне ОФЕКТ можливе через паушальну оплату за ядерно-медичні дослідження (EBM-Nuklidpauschale), а відшкодування витрат на ФДГ-ПЕТ через державні медичні страховки може бути подано на розгляд окремо, за умови звернення до страхової компанії.

Коментар робочої групи: EBM-Nuklidpauschale (Einheitliche Bewertungsmaßstab-Nuklidpauschale) - це система оплати в Німеччині, яка визначає фіксовану паушальну суму для ядерно-медичних процедур, зокрема для досліджень, що використовують радіоактивні ізотопи (такі як FDG-ПЕТ чи SPECT). Паушальна оплата охоплює витрати на проведення діагностики за допомогою цих методів, включаючи вартість радіоактивного ізотопу, обладнання та інші пов'язані витрати. Ця система оплати застосовується в рамках медичної страхової системи Німеччини для забезпечення стандартного тарифу за конкретні ядерно-медичні дослідження.

Запитання: Яке значення має ФДГ-ПЕТ при ЛКР для прогнозування деменції?

42	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо, що, якщо у людей з підтвердженим діагнозом ЛКР є підстави для проведення ФДГ-ПЕТ дослідження для оцінки індивідуального ризику деменції, слід провести відкриту консультацію щодо переваг та недоліків цього методу, а також можливих наслідків, перш ніж розглядати його застосування. Ми рекомендуємо запропонувати ФДГ-ПЕТ після проведення інформування.	
Чутливість, специфічність щодо переходу від ЛКР доХА:	Література: Smailagic et al. (2015) PMID: 25629415 Smailagic et al. (2018) PMID: 30010119	

Низький ⊕⊕⊖⊖	Додаткова довідкова література: Caminiti et al. (2018) PMID: 29387532 Drzezga et al. (2005) PMID: 16204712 Iaccarino et al. (2017) PMID: 28671117 Iaccarino et al. (2019) PMID: 31211176 Landau et al. (2010) PMID: 20592257 Ottoy et al. (2019) PMID: 30927601 Prestia et al. (2015) PMID: 25646957 Zhang et al. (2012) PMID: 22257044
	95% консенсус

У Кокранівському метааналізі Smailagic et al. проаналізували значення ФДГ-ПЕТ у прогнозуванні деменції у людей з ЛКР. Всього було включено 14 досліджень. Чутливість переходу від ЛКР до деменції становила від 25% до 100%, а специфічність коливалася від 15% до 100%. В усіх дослідженнях чутливість становила 76%, а специфічність – 82%. Автори зазначають високу дисперсію досліджень, відсутність загальноприйнятих порогових значень і відсутність стандартизованої процедури оцінки (Smailagic та ін., 2015).

Та ж робоча група опублікувала оновлення у 2018 році, в якому вони дійшли подібної оцінки. Зазначається, що автоматизовані методи аналізу, зокрема, можуть забезпечити вищу точність (Smailagic та ін. 2018).

Додаткова довідкова інформація (прикладні дослідження)

У мета-аналізі порівнювали діагностичну точність ФДГ-ПЕТ і 11С-РІВ- (Пітсбурзька сполука В) ПЕТ (амілоїд-ПЕТ) з точки зору прогнозування короткострокового переходу до деменції ФДГ-ПЕТ показала вищу специфічність, а амілоїдна-ПЕТ показала вищу чутливість (Zhang et al. 2012).

Landau et al. показали у 85 пацієнтів з ЛКР, що ФДГ-ПЕТ вказує на підвищений ризик розвитку деменції в 11,7 разів, особливо в людей з епізодичним порушенням пам'яті (амнестична ЛКР) (Landau et al., 2020)

Caminiti et al. показали в багатоцентровому дослідженні за участю 80 людей з ЛКР, що ФДГ-ПЕТ має більш високу прогностичну силу щодо визначення прогресування деменції при ХА та ЛСД порівняно з біомаркерами СМР (Caminiti та ін., 2018).

У дослідженні за участю 519 осіб із ЛКР та 268 здорових осіб контрольної групи ФДГ-ПЕТ спрогнозувало клінічне погіршення. Нормальний результат ФДГ-ПЕТ має негативну прогностичну цінність > 80%, навіть при позитивному амілоїдному статусі (Iaccarino et al., 2019).

Різноманітні дослідження показують, що додавання індивідуальної клінічної або тестової психологічної або генетичної інформації або біомаркерів може ще більше підвищити прогноз ФДГ-ПЕТ щодо розвитку деменції при ЛКР

(Drzezga et. al., 2005; Landau et al., 2010; Prestia et al. 2015; Iaccarino et al. 2017; Ottoy et al., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від оцінки ризику деменції в майбутньому у людей з ЛКР. Ці переваги включають, серед іншого, впровадження профілактичних заходів на основі способу життя та планування майбутнього. А потенційну користь також можна побачити в можливості виявлення дуже низького ризику прогресування за допомогою звичайної ФДГ-ПЕТ.

Якщо обстеження проведено належним чином і дотримано протипоказань, ризик нанесення шкоди в будь-якій мірі відсутній. Існує ризик психологічного стресу через отримання інформації про підвищений ризик деменції.

Достовірність доказів

Низька

Ризик упередженості: високий, немає зразків первинної медичної допомоги, обмежений загальний розмір вибірки.

Пряма: пряма, конверсія в деменцію визначається клінічно під час обстеження.

Постійність результатів: Низька.

Точність: низька, відсутність універсальних критеріїв відсікання для диференціації високого та низького ризику.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Бажання індивідуальної оцінки ризику деменції у людей з ЛКР є дуже різним. Пацієнтам можна надати інформацію про таку можливість, щоб вони могли прийняти обґрунтоване рішення..

Ресурси

ФДГ-ПЕТ - зазвичай доступний для всіх. В окремих випадках можна вимагати відшкодування державними медичними страховими компаніями.

3.6.2 [18F] ПЕТ-зображення амілоїду

Запитання: Яка чутливість та специфічність амілоїдної ПЕТ по відношенню до посмертного дослідження амілоїдної патології?

Запитання: Яка чутливість та специфічність амілоїдної ПЕТ у людей з деменцією по відношенню до ХА і не-ХА і в межах атипових варіантів ХА?

Запитання: Який вплив має використання амілоїдної ПЕТ на клінічне ведення (включаючи точність діагнозу, зміну діагнозу, зміну терапії) пацієнтів з деменцією або ЛКР?

43	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Якщо причина деменції або ЛКР залишається незрозумілою після виключення потенційно зворотних причин і після клінічного та нейропсихологічного обстеження та, якщо необхідно, біомаркерів СМР, і очікується, що диференційний діагноз матиме вплив на клінічне лікування, ми рекомендуємо виявити або виключити ХА. ХА - захворювання, яке потребує проведення ПЕТ-обстеження на амілоїд.	
Клінічне лікування (зміна діагнозу, достовірність діагнозу, зміна лікування): Високий ⊕⊕⊕⊕ Чутливість, специфічність щодо амілоїдної патології, патології Альцгеймера: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Fantoni et al. (2018) PMID: 29689725 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Lesman-Segev et al. (2021) PMID: 33219525 Leuzy et al. (2019) PMID: 30915522 Rabinovici et al. (2019) PMID: 30938796 Додаткова довідкова література: Biundo et al. (2021) PMID: 34458730 Chui et al. (2015) PMID: 25722748 Cipriano et al. (2022) PMID: 35659868 Kang et al. (2021) PMID: 34569949 Koga et al. (2022) PMID: 35697501 Nelson et al. (2019) PMID: 31039256 Singh et al. (2015) PMID: 25862483 Whitwell et al. (2020) PMID: 32039841 Clark et al. (2012) PMID: 22749065 Clark et al. (2011) PMID: 21245183 Collij et al. (2021) PMID: 33615397 Driscoll et al. (2012) PMID: 22864813 Ikonomovic et al. (2020) PMID: 32772265 La Joie et al. (2019) PMID: 30347188 Sabri et al. (2015) PMID: 25824567	
	86% консенсус	

Зображення за допомогою Amyloid-PET використовується для візуалізації патології амілоїдних бляшок у людини. Для всіх використаних індикаторів були проведені дослідження посмертної перевірки у людей. 18F-Флорбетабен, 18F-Флорбетапір і 18F-Флутеметамол наразі схвалені в Європі. Для всіх трьох

радіофармацевтичних препаратів амілоїдної ПЕТ, схваленої в ЄС, у схваленні зазначено, що, крім візуальної оцінки, можна використовувати кількісну оцінку навантаження амілоїдних бляшок за допомогою валідованого програмного забезпечення амілоїдної ПЕТ, що має CE сертифікацію. Зараз немає регулярного покриття витрат медичними страховими компаніями.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови радіофармацевтичні лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами флорбетабен (^{18}F), флорбетаніп (^{18}F) та 18F-флутеметамол (^{18}F) в Україні не зареєстровані

Коментар робочої групи: CE-сертифікація - це логотип на комерційній продукції, що свідчить про те, що виробник або імпортер підтверджує відповідність товару європейським стандартам охорони здоров'я, безпеки та охорони навколишнього середовища.

Чутливість та специфічність амілоїдної ПЕТ при амілоїдній патології

При мета-аналізі 4 досліджень амілоїдної ПЕТ для виявлення патології амілоїдної бляшки (426 суб'єктів) чутливість складала 91% (95% ДІ: 79%-98%) і специфічність 92% (95% ДІ: 76%-100%) (Fink et al., 2020).

У нещодавньому дослідженні за участю 101 пацієнта з підтвердженими патологоанатомічними даними амілоїдна ПЕТ показала чутливість 96% (95% ДІ: 89%-100%) і специфічність 86% (95% ДІ: 76%-95%) щодо диференціації ХА та інших патологій (Lesman-Segev et al., 2021).

Додаткова довідкова інформація щодо чутливості та специфічності амілоїдної ПЕТ для амілоїдної патології

У дослідженні за участю 74 людей, які проходили ПЕТ-сканування протягом життя та яким було посмертно проведено патологоанатомічне дослідження, 18F-флорбетабен мав чутливість 98% (95% ДІ: 94%-100%) і специфічність 89% (95% ДІ: 77%-100%) для виявлення патології амілоїдних бляшок середнього та тяжкого ступеня* (Sabri et al., 2015).

У порівняльному дослідженні, що тривало два роки і включало ПЕТ-сканування і патологоанатомічне дослідження, 18F-флорбетаніп мав чутливість 92% (95% ДІ: 78%-98%) і специфічність 100% (95% ДІ: 80%-100%) для виявлення помірних і тяжких патологій амілоїдних бляшок. Для людей, які проходили обидва дослідження протягом одного року, чутливість зросла до 96% (95% ДІ: 80%-100%). Специфічність залишалася на рівні 100% (95% ДІ: 78%-100%) (Clark et al., 2012).

Дослідження 18F-флутеметамолу показало чутливість 91% і специфічність 90% для виявлення посмертної патології амілоїдних бляшок* від середнього до тяжкого ступеня у 106 пацієнтів (Ikonovic et al., 2016).

Перший амілоїдний індикатор [11C]-PIB не схвалений і, через мітку 11C замість мітки 18F, також не підходить для широкого клінічного використання

через дуже короткий період напіввиведення. Однак він широко використовується у клінічних дослідженнях. У багатоцентровому дослідженні було обстежено 56 учасників з різними клінічними діагнозами та патологоанатомічними даними. Для оцінки ПЕТ використовувався метод центилоїдів, який дає змогу порівнювати центри, а також різні індикатори. Було показано, що він має чутливість 89%, специфічність 86% і AUC 0,91 для помірної та важкої патології амілоїдних бляшок* (La Joie et al., 2018). (*Термін патологія амілоїдних бляшок від помірної до тяжкої (частої) відноситься до нейропатологічної стадії нейритних бляшок CERAD. Щоб довести, що деменція була спровокована патологією Альцгеймера з середньою або високою ймовірністю, має бути присутня помірна або тяжка стадія хвороби (Хайман та ін., 2012)).

Було показано, що інтенсивність накопичення амілоїдного ПЕТ-індикатора корелює з кількістю посмертної амілоїдної патології в мозку (Clark та ін., 2011; Driscoll та ін. 2012).

Основним методом оцінки є візуальна діагностика, яка відповідає автоматизованому центоїдному-(CL)-оцінюванню. Під час аналізу 497 амілоїдних ПЕТ було виявлено 95% збіг між візуальною оцінкою та CL як при оцінці ранньої амілоїдної патології (CL: 12-29), так і як повної амілоїдної патології (CL: >30). У цьому ж дослідженні було виявлено 89% збігу між патологоанатомічними результатами та візуальною оцінкою у 28 осіб (Collij et al., 2021).

Диференціація різних форм деменції

У диференційній діагностиці ПЕТ на визначення амілоїду може продемонструвати амілоїдну патологію і таким чином підтвердити або спростувати патологію Альцгеймера.

Наприклад, у багатоцентровому дослідженні було обстежено 110 осіб з прогресуючою афазією. У 32 з цих пацієнтів була логопенічна афазія, яка переважно пов'язана з патологією Альцгеймера. При ПЕТ дослідженні 81,3% з цих пацієнтів показали позитивні результати на амілоїд. У 9,8% із 41 пацієнта з семантичною афазією, у 18,5% із 27 пацієнтів із неплинною (нефлюєнтною) афазією та у 60% із 10 пацієнтів із некласифікованою афазією також були виявлені позитивні результати ПЕТ на амілоїд (Kang et al., 2021).

Singh et al. повідомили про послідовно набрану групу з 25 осіб із синдромом задньої кортикальної атрофії (РСА). Усі пацієнти показали позитивні результати ПЕТ на амілоїд (Singh et al., 2015). Огляд Cіріано et al. вказує на те, що РСА може бути спровокована не лише патологією Альцгеймера, а й іншими патологіями (Cіріано et al., 2022). Таким чином, амілоїдна ПЕТ дозволяє диференціювати РСА як атипову форму ХА від форм з іншими етіологічними чинниками.

Стосовно фронтального варіанту ХА Whitwell et al. показали, що із 184 осіб із ЛСД 48 (26%) мали позитивні результати ПЕТ на амілоїд, тому у цих пацієнтів може бути фронтальний варіант ХА (Whitwell et al., 2020).

Амілоїдна ПЕТ може сприяти етіологічному уточненню кіркового синдрому (КС), який асоціюється з патологією Альцгеймера приблизно в 20% випадків (Koga et al., 2021).

Якщо є підозра на змішану деменцію, що складається з ХА та судинних уражень, амілоїдна ПЕТ може бути використана для демонстрації патології Альцгеймера (Chui et al., 2015).

Амілоїдна ПЕТ не підходить для диференційної діагностики деменції Альцгеймера та деменції з тільцями Леві, оскільки до 50% усіх пацієнтів із ХТЛ мають амілоїд, але хвороба спричинена α -синуклеїнопатією. Був описаний зв'язок наявності амілоїду та прискороного зниження когнітивних функцій при деменції з тільцями Леві (Biundo et al., 2021).

Лімбічна віковозалежна енцефалопатія TDP-43 (LATE), що характеризується наявністю агрегатів TDP-43, склерозу та атрофії гіпокампу, має клінічну картину, що нагадує типову ХА. LATE зазвичай виникає в літньому віці без або з наявною амілоїдною патологією. У дуже старій людини з синдромом амнестичної деменції і, можливо, атрофією гіпокампу, але з негативним результатом ПЕТ на амілоїд, може бути присутнім LATE. Наразі немає позитивних специфічних біомаркерів для LATE (Nelson et al., 2019).

Вплив амілоїдної ПЕТ на клінічне лікування

В огляді та сукупному аналізі впливу ПЕТ з визначення амілоїду на клінічне лікування Fantoni et al. узагальнили 7 досліджень із загалом 1142 пацієнтів. ПЕТ з визначення амілоїду змінила етіологічний діагноз у 31% випадків. У 62% спостерігалось підвищення впевненості діагнозу (діагностична впевненість). Загалом у 72% випадків клінічне лікування змінилось. Автори цього аналізу є співробітниками одного з виробників амілоїдного маркера (GE Healthcare) (Fantoni et al., 2018).

Leuzy et al. досліджували вплив ПЕТ з визначення амілоїду на клінічне лікування 207 пацієнтів у клініці пам'яті, у яких етіологічний діагноз був неясним, незважаючи на нейропсихологічне дослідження, МРТ та діагностику на основі ліквору. Синдромально серед пацієнтів були люди з ЛКР та різними формами деменції. Після проведення амілоїдної ПЕТ зміна або первинне встановлення етіологічного діагнозу відбулося у 44% пацієнтів (у групі осіб із ЛКР – у 68%). Кількість пацієнтів, які отримували лікування інгібітором ацетилхолінестерази, зросла з 34 до 108 після ПЕТ з визначення амілоїду (Leuzy et al. 2019).

У проспективному дослідженні в США клінічний ефект вимірювали у 11 409 пацієнтів старше 65 років з ЛКР (60,5%) або деменцією (39,5%) з невідомим амілоїдним статусом до включення, які перебували під наглядом спеціалістів із деменції. Амілоїд було досліджено, надавши лікуючим лікарям можливість

провести ПЕТ-дослідження. У дослідженні не було контрольної групи. Зміни вимірювали від моменту ПЕТ-дослідження до 90 (± 30) днів після. Основною кінцевою точкою дослідження було поєднання змін у фармакотерапії проти деменції або інших змін в іншій фармакотерапії, а також надання порад щодо аспектів безпеки, пов'язаних із захворюванням, і майбутнього планування. Ця комбінація повинна представляти собою елементи комплексного плану лікування. Після дослідження ПЕТ амілоїду у 60,2% людей з ЛКР і 63,5% пацієнтів з деменцією спостерігалися зміни в первинній кінцевій точці.

Зміна етіологічного діагнозу була записана, як вторинна кінцева точка. У 25,1% людей з ЛКР або деменцією після ПЕТ з визначення амілоїду відбулася зміна попереднього діагнозу ХА на діагноз, що не пов'язаний з ХА. У 10,5% відбулася зміна діагнозу, не пов'язаного з ХА, на діагноз ХА (Rabinovici et al. 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від встановлення етіологічного діагнозу, оскільки це може призвести до змін у лікуванні, зокрема шляхом зміни діагнозу під час консультування щодо прогнозу та супровідних рекомендацій, які впливають з нього, а також у лікуванні, включно з препаратами проти деменції. ПЕТ з визначення амілоїду дозволяє виявити синдромно атипіві варіанти ХА, а також виключити патологію Альцгеймера у випадках, які клінічно схожі на ХА.

Якщо обстеження проведено належним чином і дотримано протипоказань, ризик ушкодження в будь-якій мірі відсутній.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередженості: низький рівень патологоанатомічної валідації усіх ПЕТ-маркерів амілоїду.

Безпосередність: пряма, прямі докази амілоїдної патології.

Узгодженість результатів: висока, здатність індикаторів відображати амілоїд.

Точність: помірна, різні порогові значення для позитивного амілоїду, включаючи автоматизовані аналізи (наприклад, центоїд).

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів віддають перевагу етіології синдромної деменції та хотіли б адаптованого клінічного лікування

Ресурси

Доступ до ПЕТ з визначення амілоїду зазвичай доступний для всіх. Відшкодування ПЕТ з визначення амілоїду державними медичними страховими компаніями не гарантується, але можливе в окремих випадках на

основі індивідуальної заяви про відшкодування витрат.

Запитання: Яку цінність має ПЕТ з визначення амілоїду при ЛКР у прогнозуванні переходу до деменції?

44	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ слабкий для цього (В)	Ми вважаємо, що якщо є підстави інформувати людей з підтвердженим діагнозом ЛКР про цінність ПЕТ-тесту на амілоїд для оцінки індивідуального ризику розвитку деменції, пацієнту слід надати відверту консультацію щодо усіх «за» і «проти» та можливі наслідки перед тим, як розглядати питання про проведення ПЕТ-тесту на амілоїд. Ми рекомендуємо пропонувати ПЕТ на амілоїд після того, як пацієнт буде проінформований.	
Затримка [11C]-PIB в нео- та підкіркових областях мозку, перехід від ЛКР до ХА: Низька ⊕⊕⊖⊖ Чутливість, специфічність щодо переходу від ЛКР до ХА: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Nordberg et al. (2013) PMID: 22961445 Zhang et al. (2012) PMID: 22257044 Додаткова довідкова література: Jack et al. (2013) PMID: 23446680 Villemagne et al. (2011) PMID: 21280088 Günak et al. (2021) PMID: 33760039 Lingler et al. (2020) PMID: 32588971 Mattos et al. (2019) PMID: 31322563	
	82% консенсус	

Мета-аналіз щодо прогнозування деменції при ЛКР у 9 дослідженнях [11C]-PIB за участю 274 пацієнтів, у 112 з яких розвинулася деменція Альцгеймера, показав чутливість 83%-100% і специфічність 46%-88 %. Автори підкреслюють відмінності між дослідженнями щодо методів вимірювання та використовуваних порогів, що ускладнює підсумковий аналіз. У модельному розрахунку автори розраховували чутливість 96% зі специфічністю 58% (медіана включених досліджень). Якщо припустити, що коефіцієнт переходу від ЛКР до деменції становить 34% за певний період часу, то в однієї людини з негативним результатом ПЕТ-сканування на амілоїд розвинеться деменція (можливо, не альцгеймерівська), а у 28 осіб з позитивним результатом сканування не розвинеться деменція протягом досліджуваного періоду. (Zhang et al., 2012).

У європейському багатоцентровому дослідженні [11C]-PIB із 64 пацієнтів з ЛКР, які спостерігались в середньому протягом 28 місяців, у 67% амілоїд-позитивних і в жодного з амілоїд-негативних пацієнтів не спостерігався перехід до деменції Альцгеймера (Nordberg та ін., 2013)

Villemagne et al, у дослідженні [11C]-PIB ПЕТ, показали конверсію в деменцію Альцгеймера у 67% суб'єктів з ЛКР та високим амілоїдним навантаженням і лише у 5% суб'єктів з ЛКР та низьким навантаженням амілоїду. Навпаки, у 20% пацієнтів із низьким навантаженням амілоїду через 20 місяців прогресувала деменція не пов'язана з ХА (Villemagne et al., 2011).

Під час ХА, щонайпізніше в клінічній фазі деменції, виникає плато з точки зору відкладень, які можна виявити за допомогою ПЕТ-зображення амілоїду, так що прогнозування подальшого перебігу на основі ПЕТ-зображення більше неможливе на цих стадіях (Джек та ін., 2013).

У РКД вивчали рівень біомаркерного статусу та пов'язаний з ним ризик зниження когнітивних функцій і деменції у пацієнтів з ЛКР у 82 діадах (пацієнти, родичі), половині з яких була надана можливість пройти ПЕТ-візуалізацію амілоїду. Обидві групи були повністю поінформовані про ризик розвитку деменції при ЛКР. Група амілоїдної ПЕТ також отримала вичерпну інформацію до і після обстеження про значення обстеження, в тому числі про можливість визначення ризику деменції. Психічні симптоми оцінювали через 4, 24 і 52 тижні після надання інформації. У групі, якій була надана можливість пройти ПЕТ-візуалізацію амілоїду (n=39), 37 з них прийняли рішення на користь обстеження після отримання інформації, з них одна діада не захотіла отримувати жодних результатів. Серед проаналізованих пацієнтів 12 були амілоїд-позитивними і 24 – амілоїд-негативними. У жодній з груп не було виявлено клінічно значущого посилення симптомів депресії або тривоги у пацієнтів або їхніх родичів. У групі з позитивним амілоїдом пацієнти мали вищі показники за шкалою IES, які з часом знизилися. За шкалою для вимірювання психологічних наслідків повідомлення про генетичні ризики ХА (IGT-AD) у амілоїд-позитивних пацієнтів спостерігалось підвищення показників як за шкалою дистресу, так і за шкалою позитивних наслідків. У родичів амілоїд-позитивних пацієнтів з часом спостерігалось зниження самооцінки ефективності в боротьбі з ЛКР (Lingler et al., 2020).

У дослідженні з метою реєстрації симптомів у повсякденному житті за допомогою шкали екологічної миттєвої оцінки (ЕМА) 24 пацієнтам із ЛКР зателефонували протягом 14 днів після того, як їм повідомили про їхній амілоїдний статус, і запитали про психологічні симптоми. Не спостерігалось істотного посилення симптомів депресії чи тривоги ні в амілоїд-позитивній групі (N=12), ні в амілоїд-негативній групі (N=12) (Mattos et al., 2019).

У дослідженні американського реєстру вивчали зв'язок частоти спроб самогубства з діагнозом ЛКР та деменцією. Всього було включено 147 595 осіб, у тому числі 21 085 з діагнозом ЛКР, 63 255 з діагнозом деменція та 63 255 контролю (відповідно схильності). Досліджували частоту суїцидальних спроб і самогубств залежно від того, як давно був поставлений діагноз. Період

дослідження був з 2011-2013 (вихідний) до 2016 (подальший). Перший діагноз протягом базового періоду був класифікований як нещодавній. Діагнози, поставлені в період до базового рівня, були класифіковані як новіші.

Не було підвищеного рівня самогубств у групі людей з ЛКР та у людей з деменцією. Недавній діагноз деменції був пов'язаний зі зниженим ризиком самогубства. Що стосується спроб суїциду без смерті, у людей з нещодавно діагностованим ЛКР (N=138, 0,7%) або деменцією (N=400, 0,6%) спостерігався підвищений ризик порівняно з контрольною групою (N=253, 0,4%). Кожна з цих відмінностей була значущою (ЛКР: HR, 1,34; 95% ДІ: 1,09-1,65; P = 0,005; деменція: HR 1,23; 95% ДІ 1,05-1,44; P = 0,01). Не було жодного зв'язку із закодованими психіатричними діагнозами. Для діагнозів, поставлених давно, значного зростання не відбулося (Günak та ін., 2021).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від оцінки ризику майбутньої деменції, особливо типу ХА, у людей з ЛКР.

Ці переваги включають впровадження профілактичних заходів на основі способу життя та планування майбутнього. Потенційною перевагою також є виключення патології Альцгеймера шляхом зменшення психологічного стресу. Негативний ПЕТ на визначення амілоїду робить деменцію типу Альцгеймера малоймовірною, особливо в найближчому майбутньому, але не виключає інших форм деменції. Позитивний ПЕТ-сканування на амілоїд вказує на патологію Альцгеймера, але не може точно визначити час початку можливої явної деменції. Особиста цінність цієї потенційної вигоди сильно відрізняється від людини до людини.

Якщо обстеження проведено належним чином і дотримано протипоказань, ризик ушкодження в будь-якій мірі відсутній. Існує ризик психологічного стресу через знання про підвищений ризик деменції.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, немає зразків з первинної медичної допомоги, обмежений загальний розмір вибірки.

Безпосередність: пряма, конверсія в деменцію визначається клінічно під час обстеження.

Узгодженість результатів: низька щодо переходу до деменції або виключення переходу.

Точність: низька для позитивного амілоїдного результату ПЕТ у зв'язку з переходом до деменції, помірна для негативного амілоїдного результату ПЕТ у зв'язку з відсутністю переходу до деменції.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Бажання індивідуальної оцінки ризику деменції у людей з ЛКР дуже різноманітне. Пацієнти повинні бути проінформовані про вибір і приймати зважене рішення.

Ресурси

Доступ до амілоїдної ПЕТ, як правило є для усіх. Відшкодування державними медичними страховими компаніями не гарантується, але в окремих випадках можна вимагати від державних медичних страхових компаній.

3.6.3 Сцинтиграфія з мета-йодбензилгуанідіном (MIBG) та ОФЕКТ транспортера дофаміну

Запитання: яка чутливість та специфічність візуалізації транспортера дофаміну та сцинтиграфії з MIBG щодо деменції з тільцями Леві?

45	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо використовувати обстеження транспортеру дофаміну DaT-ОФЕКТ або сцинтиграфію MIBG, якщо є підозра на деменцію з тільцями Леві та якщо результат має очікуваний вплив на клінічне лікування.	
Чутливість, специфічність щодо деменції з тільцями Леві: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Nihashi et al. (2020) PMID: 31423561 Додаткова довідкова література: Chung et al. (2019) PMID: 30980099 McKeith et al. (2017) PMID: 28592453 Nicastro et al. (2018) PMID: 29406901	
	100% (сильний) консенсус	

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови обстеження DaT-ОФЕКТ та сцинтиграфія з MIBG у пацієнтів з підозрою на деменцію з тільцями Леві в Україні не проводяться.

ОФЕКТ транспортера дофаміну можна використовувати для відображення щільності пресинаптичних транспортерів дофаміну в смугастому тілі. Деменція з тільцями Леві та хвороба Паркінсона пов'язані зі зниженою щільністю

транспортера дофаміну. Сцинтиграфія MIBG показує знижену симпатичну іннервацію серця при деменції з тільцями Леві та хворобі Паркінсона.

У мета-аналізі загалом 27 досліджень і 2236 пацієнтів було досліджено роль сцинтиграфії DaT-ОФЕКТ і MIBG у діагностиці деменції з тільцями Леві.

Два дослідження повідомили про дані посмертних досліджень. Для виявлення α -синуклеїнопатії DaT-ОФЕКТ показала чутливість 86% (95% ДІ: 76%-95%) і специфічність 81% (95% ДІ: 70%-92%) для візуальної оцінки. Під час напівкількісної оцінки було досягнуто чутливості 93% (95% ДІ: 74%-100%) і специфічності 75% (95% ДІ: 0,47%-94%). Для пізньої фази MIBG була чутливість 92% (95% ДІ: 81%-99%) і специфічність 87% (95% ДІ: 74%-98%); для ранньої фази MIBG була чутливість 80% (95% ДІ: 67%-93%) і специфічність 80% (95% ДІ: 69%-93%).

Що стосується клінічного синдрому деменції з тільцями Леві, візуальна оцінка DaT-ОФЕКТ показала чутливість 89% (95% ДІ: 75%-98%) і специфічність 87% (95% ДІ: 72%-97%). Для напівкількісного аналізу повідомлялося про чутливість 97% (95% ДІ: 78%-100%) і специфічність 70% (95% ДІ: 43%-92%). Чутливість 93% (95% ДІ: 81%-98%) і специфічність 90% (95% ДІ: 73%-97%) для пізньої фази MIBG і чутливість 85% (95% ДІ: 66%-96%) і специфічність 96% (95% ДІ: 83%-100%) для ранньої фази (Nihashi et al., 2020).

Додаткова довідкова інформація

При дослідженні ОФЕКТ-зображень 53 пацієнтів з деменцією з тільцями Леві та 155 пацієнтів з синдромом Паркінсона, яким було встановлено діагноз відповідно до клінічних критеріїв, один пацієнт з деменцією з тільцями Леві та 3 пацієнти з синдромом Паркінсона мали нормальні результати візуалізації. Після напівкількісної оцінки лише 2 пацієнти показали нормальні результати (1 пацієнт із кортикобазальним синдромом, 1 пацієнт із мультисистемною атрофією) (Nicastro et al., 2018).

Chung et al. обстежили 29 пацієнтів із ХА та легкими симптомами Паркінсона, а також 32 пацієнти з деменцією з тільцями Леві та 21 суб'єкта контрольної групи. У пацієнтів із ХА та помірними симптомами хвороби Паркінсона спостерігалось зниження транспортера дофаміну у хвостатому ядрі, але кількісно менш виражене, ніж у двох інших групах пацієнтів. В інших областях смугастого тіла не було відмінностей між пацієнтами з ХА та контрольною групою (Chung et al., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Встановлення етіологічного діагнозу може принести потенційну користь, оскільки це може призвести до змін у веденні пацієнта, зокрема шляхом зміни діагнозу при консультуванні щодо прогнозу та супутніх рекомендацій, що впливають з цього, а також у лікуванні.

Якщо обстеження проведено належним чином і дотримано протипоказань,

ризик пошкодження в будь-якій мірі відсутній.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: помірний, доступні патологоанатомічні дослідження.

Безпосередність: непрямий, непрямий доказ зменшення дофамінергічних клітин.

Постійність результатів: помірна.

Точність: помірна, доступні напівкількісні методи оцінки.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів віддають перевагу етіології синдромально діагностованої деменції і бажають отримувати відповідне клінічне лікування.

Ресурси

Доступ до DaT-ОФЕКТ або сцинтиграфії з MIBG є повсюдно. Витрати на DaT-ОФЕКТ за показаннями покриваються державними медичними страховими компаніями.

3.7 Електроенцефалографія (ЕЕГ)

Запитання: чи має ЕЕГ якусь користь у диференційній діагностиці пацієнтів з ХА порівняно з іншими формами деменції (ЛСД, або деменція при хворобі Паркінсона, або деменція з тільцями Леві, або судинна деменція)?

46	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓ слабкий проти використання (В)	Ми не пропонуємо виконувати кількісну ЕЕГ при стандартному лікуванні, щоб відрізнити пацієнтів із деменцією Альцгеймера від пацієнтів із деменцією з тільцями Леві.	
Чутливість, специфічність щодо деменції з тільцями Леві, деменції Альцгеймера:	Література: Law et al. (2020) PMID: 32825520 Chatzikonstantinou et al. (2021) PMID: 32383032 Додаткова довідкова література:	

Дуже низька ⊕⊖⊖⊖	Jelic et al. (2009) PMID: 19534305
	80% консенсус

У систематичному огляді загалом 46 досліджень щодо значення параметрів ЕЕГ у діагностиці деменції та ЛКР автори повідомляють про широкий діапазон чутливості та специфічності окремих досліджень. Автори приходять до висновку, що дані надто неоднорідні, щоб виправдати їх використання в діагностиці, і що великі багатоцентрові дослідження зі стандартизованими методами відсутні (Jelic & Kowalski, 2009).

У двох систематичних оглядах було оцінено значення ЕЕГ для етіологічної класифікації деменції з тільцями Леві. 43 дослідження з 6901 учасником (20,0% були пацієнтами з деменцією з тільцями Леві) були включені до першого огляду та 21 дослідження до другого огляду (Law et al. 2020; Chatzikonstantinou et al. 2021).

Найбільш постійним показником ЕЕГ, який відрізняє пацієнтів з деменцією з тільцями Леві від пацієнтів з ХА, є уповільнення фонового ритму. Переважаючим фоновим ритмом при ХА був переважно альфа-ритм, тоді як при деменції з тільцями Леві він нижчий (пре-альфа або високий тета-ритм). 85-100% пацієнтів з деменцією з тільцями Леві та пацієнтів з ХА можна відрізнити за домінуючою частотою зрізу менше 8 Гц. Кількісна ЕЕГ більш інформативна, ніж візуальна оцінка ЕЕГ. Однак, оцінка вимагає високого рівня технічної експертизи і лише рідко може бути надійно застосована на практиці. Значення інших діагностичних процедур для диференціації між цими двома клінічними картинами обмежене.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь від диференціації ХА від деменції з тільцями Леві, оскільки це може призвести до змін у веденні, зокрема, шляхом зміни діагнозу в консультуванні щодо прогнозу і супутніх рекомендацій, що впливають з цього, а також у лікуванні.

При проведенні ЕЕГ ризику ушкодження практично немає.

Достовірність доказів

Дуже низький

Ризик упередженості: високий.

Безпосередність: непряма, непрямі докази патології захворювань.

Узгодженість результатів: неясно.

Точність: низька, метод схильний до помилок. Немає встановленої стандартизації різних процедур, що використовуються.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: високий, у більшості досліджень препарати центральної дії обстежених пацієнтів детально не вказуються.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів віддають перевагу етіології синдромально діагностованої деменції і бажають отримувати відповідне клінічне лікування.

Ресурси

ЕЕГ є доступним методом. Кількісний аналіз на даний час не використовується в рутинній медичній практиці.

Запитання: чи корисна ЕЕГ для виявлення підвищеного ризику епілепсії у пацієнтів з деменцією або ЛКР?

47	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓↓ категорично проти (A)	Ми рекомендуємо не використовувати ЕЕГ для визначення підвищеного ризику епілепсії у пацієнтів із деменцією або ЛКР.	
Поширеність епілептиформних розрядів: Дуже низький ⊕⊖⊖⊖	Література: Liedorp et al. (2010) PMID: 20502017 Додаткова довідкова література: Csernus et al. (2022) PMID: 35444602 Horvath et al. (2021) PMID: 34034963 Lam et al. (2020) PMID: 32764101 Ranasinghe et al. (2022) PMID: 34919638 Vossel et al. (2013) PMID: 23835471 Vossel et al. (2016) PMID: 27696483	
	100% (сильний) консенсус	

Нейродегенеративні захворювання пов'язані з підвищеною частотою епілептичних нападів. Клінічно часто виникає питання про те, чи можна використовувати ЕЕГ для виявлення підвищеної схильності до епілептичних нападів.

Поширеність субклінічної епілептиформної активності у людей з ХА або ЛКР, тобто пацієнтів без попередніх клінічних проявів епілепсії, коливається від 3% до 54% в опублікованих дослідженнях (Csernus et al., 2022). Ця варіабельність насамперед зумовлена методом ЕЕГ (стандартна ЕЕГ у стані спокою порівняно з повторними записами ЕЕГ при тривалому моніторингу) і статусу пацієнта під

час запису ЕЕГ (неспанння порівняно із записом в періоді сну зі швидким рухом очних яблук (REM) та non-REM), оскільки повторні записи ЕЕГ із тривалим моніторингом і запис ЕЕГ під час Non-REM періоду сну підвищують діагностичну чутливість порівняно зі стандартною ЕЕГ у стані спокою (Vossel et al., 2013) і записом під час неспанння (Lam et al., 2020).

Взаємозв'язок між типовими для епілепсії хвилями на ЕЕГ і розвитком епілепсії на сьогоднішній день розглядався лише в одному дослідженні. 1674 пацієнтів з ХА або іншими формами деменції, які відвідували клініку пам'яті, були обстежені за допомогою стандартної ЕЕГ у стані спокою. Хвилі епілептичного типу були виявлені у 42 (3%) пацієнтів. Вони були фокальними і локалізувалися переважно у скроневій частці. У 25 (60%) з цих пацієнтів до моменту обстеження не було епілептичних нападів. 20 з цих пацієнтів спостерігалися протягом $2,3 \pm 2$ років, у 2 (10%) пацієнтів розвинувся перший неспровокований епілептичний напад (Liedorp et al., 2010).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує потенційна користь у прогнозуванні епілептичного нападу при деменції за допомогою профілактичного лікування.

Немає ризику пошкодження при обстеженні ЕЕГ.

Достовірність доказів

Дуже низький

Ризик упередженості: високий, лише одне багатоцентрове дослідження.

Безпосередність: пряма (ЕЕГ обстеження та епілептичний напад, як кінцева точка).

Узгодженість результатів: незрозуміло, лише багатоцентрове дослідження, без повторення.

Точність: низька, метод схильний до помилок, використовувався лише один метод аналізу ЕЕГ.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів хотіли б отримати прогноз епілептичного нападу.

Ресурси

Надається доступ до ЕЕГ.

3.8 Генетична діагностика

Запитання: Чи має генотипування аполіпопротеїну Е якийсь значення для діагностики або диференційної діагностики ХА?

48	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓↓ категорично проти (A)	Ми рекомендуємо не використовувати визначення генотипу аполіпопротеїну Е для діагностики чи диференційної діагностики деменції або з прогностичною метою.	
Невропатологічна діагностика хвороби Альцгеймера: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Mayeux et al. (1998) PMID: 9468467 Додаткова довідкова література: Qian et al. (2017) PMID: 28323826	
	Сила консенсусу: 81% консенсусу	

Ген аполіпопротеїну Е (ген APOE) у людини присутній у трьох алельних варіантах. Варіанти називаються Епсилон 2, 3 і 4, причому Епсилон 3 є найпоширенішим варіантом. Епсилон 4 асоційований з патологією альцгеймерівського типу та розвитком ХА.

Діагностика ХА

У багатоцентровому дослідженні за участю 1770 пацієнтів з деменцією з посмертно діагностованою ХА чутливість до алеля APOE4 щодо діагностики патології Альцгеймера становила 65%, а специфічність – 68% (Mayeux R et al. 1998).

Ризик деменції Альцгеймера:

У метааналізі 4 довготривалих досліджень за участю загалом 16 844 учасників були визначені наступні середні інциденції на розвиток деменції (до 80-85 років) у відсотках залежно від APOE-генотипу та віку (Qian et al., 2017):

60-64 роки: немає E4: 6,2 (95% ДІ: 5,2-7,4); E4 (гетерозиготний): 15,9 (95% ДІ: 13,0-19,5); два E4 (гомозиготні): 38,5 (95% ДІ: 25,5-55,2)

65-69 років: немає E4: 6,6 (95% ДІ: 5,5-7,8); E4 (гетерозиготний): 16,2 (95% ДІ: 13,2-19,9); два E4 (гомозиготні): 40,3 (95% ДІ: 25,8-59,0)

70-75 років: немає E4: 5,7 (95% ДІ: 4,6-6,9); E4 (гетерозиготний): 13,9 (95% ДІ: 10,8-17,9); два E4 (гомозиготні): 35,2 (95% ДІ: 20,3-56,3).

Будь ласка, зверніться до розділу 2.1.6.1, щоб отримати інформацію про законодавчі вимоги, яких необхідно дотримуватися, даючи згоду на генетичне обстеження.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Що стосується підтвердження етіологічного діагнозу деменції, то визначення генотипу аполіпропротеїну Е (APOE) не має достатнього значення і тому не приносить користі для пацієнта.

Ризик шкоди від забору крові мінімальний. Знання про генетичний фактор ризику може викликати стрес.

Достовірність доказів

Висока

Ризик упередженості: низький, велике патологоанатомічне дослідження.

Безпосередність: пряма, генотип і патологію патологоанатомічно можна визначити безпосередньо.

Постійність результатів: Помірна.

Точність: висока.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість людей не бажають проводити обстеження, яке не допомагає підтвердити етіологічний діагноз.

Ресурси

Генотипування APOE доступне в комерційних лабораторіях. Відшкодування витрат медичними страховими компаніями не гарантується.

Запитання: Коли слід розглядати можливість проведення тестування на моногенну причину деменції?

49	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо кваліфіковане генетичне консультування та генетичне тестування для з'ясування причини у випадках підозри на моногенну деменцію, наприклад, у випадку раннього початку захворювання або при позитивному сімейному анамнезі.	

Генні мутації (APP, PS1, PS2, C9orf72, MAPT, GRN, TARDBP, FUS, VCP, CHMP2B, NOTCH3): Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Boeve et al. (2022) PMID: 35182511 Reitz (2015) PMID: 25634383 Sorbi et al. (2012) PMID: 22891773
	100% (сильний) консенсус

Моногенні варіанти ХА становлять менше 1% усіх випадків ХА. Описані на даний момент мутації стосуються гена білка-попередника амілоїду (APP) і генів пресеніліну 1 (PS1) і пресеніліну 2 (PS2). Моногенні варіанти захворювання становлять приблизно 50% усіх випадків з раннім або дуже раннім початком деменції. Часто хворіють кілька членів сім'ї. Однак відсутність хворих членів сім'ї не виключає мутації в генах, згаданих як причинний фактор. Мутації успадковуються домінантно і мають високу пенетрантність (Reitz, 2015).

30-50% усіх випадків ЛСД є сімейними. Найбільш поширені мутації в генах (1) C9orf72 (хромосома 9 відкрита рамка зчитування 72), що часто пов'язано з поведінковим варіантом ЛСД та з ЛСД із захворюванням рухових нейронів, (2) MAPT (тау-білок, асоційований з мікротрубочками), часто асоціюється з поведінковим варіантом ЛСД та (3) GRN (попередник грануліну), часто пов'язаний з поведінковим варіантом ЛСД та логопенічної прогресуючої афазії. Дуже рідкісні мутації також можна знайти в генах TARDBP, FUS, VCP і CHMP2B (Boeve et al. 2022).

У принципі, сфера моногенних причин деменції продовжує розвиватися, і постійно описуються нові мутації. На цьому фоні відсутність доказів під час експертизи не виключає наявності причинної мутації. На це необхідно звернути увагу під час роз'яснювальної бесіди з пацієнтом.

Терапевтичні диференційовані показання не виникають між моногенними та немонагенними формами деменцій.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Підтвердження етіологічного діагнозу деменції шляхом знайденої моногенної причини може бути корисним для пацієнта, але альтернативне лікування відсутнє. Інформація про виявлену мутацію у хворої людини може вплинути на родичів. Відсутність підтвердженої мутації не виключає її наявності, тому невизначеність залишається.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередженості: для різних форм деменції було продемонстровано низький рівень причинних мутацій.

Безпосередність: пряма, генетична мутація визначається безпосередньо.

Постійність результатів: висока.

Точність: висока.

Упередженість публікації: ймовірно низька.

Розмір ефекту: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: не застосовується.

Цінності та переваги

Бажання з'ясувати генетичну причину деменції має різний ступінь у хворих та їхніх родичів.

Ресурси

Генотипування доступне в комерційних лабораторіях. Ви можете подати заявку на відшкодування витрат у медичних страхових компаніях.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови генетичне типування деменцій в Україні проводиться лише в комерційних лабораторіях із безпосереднім проведенням генотипування матеріалу за кордоном.

4. Лікування

Терапія деменції включає медикаментозне і немедикаментозне лікування первинних симптомів деменції, когнітивних розладів і функціональних порушень, а також лікування психологічних і поведінкових симптомів. Ці методи повинні бути включені до комплексного плану лікування, який також включає консультування та має базуватися на обґрунтованих рішеннях пацієнта та адаптуватися до вимог окремих фаз захворювання. Залучення оточуючого середовища є важливим компонентом догляду. Різні професійні групи беруть участь у лікуванні та обслуговуванні людей з деменцією та ЛКР.

Запитання: Чи покращує менеджер з догляду за людьми з деменцією догляд за такими пацієнтами?

50	Положення	Нове Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ Наполегливо за це (A)	Ми рекомендуємо створити та впровадити менеджмент догляду за особами з деменцією при лікуванні	

	таких пацієнтів.
Частота госпіталізації, контакти з лікарем, час до інституціоналізації: Низький ⊕⊕⊖⊖ Час залишатися вдома, загальний бал для нейропсихічних симптомів, таких як поведінкові та психологічні симптоми деменції (BPSD), споживання ліків (препаратів від деменції), задоволеність: Низький ⊕⊕⊖⊖ Стрес неофіційних опікунів: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: IQWiG (2021) V20-03C
	85% консенсус

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови в Україні відсутні професійні менеджери, що надають послуги у сфері догляду за пацієнтами з деменцією. хоча запровадження такої служби було б корисним з огляду на дані клінічної настанови.

Догляд за людьми з деменцією є комплексним процесом. Він залежить від стадії захворювання і здійснюється різними фахівцями/представниками різних професійних груп. Окрім фармакологічного та немедикаментозного лікування, він також включає консультування родичів стосовно хвороби, соціально-правових питань, варіантів догляду та підтримки. У реальному житті часто бракує знань щодо наявних варіантів догляду та підтримки пацієнтів, а координація допомоги часто є неадекватною, так що пацієнти не можуть належним чином скористатися необхідними та доступними послугами.

Координація допомоги відповідальною особою чи установою може потенційно покращити використання існуючих послуг і таким чином досягти позитивного ефекту для пацієнтів. Термін «ведення пацієнтів з деменцією» узагальнює підходи, які пропонують таку координацію. У німецькомовних країнах координація догляду за людьми з деменцією та їхніми рідними здійснюється за допомогою різних термінів і через різних учасників. В їх основі мають бути поради та вказівки пацієнтам та їхнім родичам щодо необхідних пропозицій. Така координаційна послуга не доступна на рівні загальнодержавного покриття медичними страховками в Німеччині.

Управління доглядом і кейс-менеджмент можна концептуально розмежувати за використовуваними підходами: управління доглядом, зазвичай, відбувається на системному рівні, тоді як кейс-менеджмент відбувається на рівні конкретного випадку. Слід зазначити, що ці два підходи не можна чітко

відмежувати один від одного і зазвичай вони вживаються як синоніми (Klie та ін., 2020).

Докази ефективності заходів з лікування деменції були опрацьовані IQWiG.

IQWiG Evidence Report № 1044 (Призначення: V20-03C) - Управління медичною допомогою при деменції, повний звіт див. PDF у додатку.

Запитання

Представлення доказів щодо ефективності лікування пацієнтів з деменцією порівняно зі стандартною терапією у людей з легкою та тяжкою деменцією.

Методи

Профілі доказів були розроблені відповідно до класифікації, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) [3] для звітів про докази, які будуть підготовлені відповідно до замовлення. Дотримувалися методологічних специфікацій GRADE або вони були визначені на основі загальних методів IQWiG [4].

Критерії включення до досліджень

Популяція

Дослідження за участю людей із легкою та тяжкою деменцією будь-якої етіології були включені для представлення доказів.

Тестове та порівняльне втручання

Втручання, яке було перевірено, включало лікування пацієнтів із деменцією.

Стандартну терапію вважали втручанням порівняння.

Кінцеві точки

Презентація доказової бази для лікування пацієнтів із деменцією ґрунтувалася на кінцевих точках, які були визначені робочою групою та віднесені до категорії «важливих для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з деменцією:

- частота госпіталізацій,
- контакти з лікарем,
- час для інституціоналізації/час для перебування вдома,
- загальна оцінка нейропсихічних симптомів, таких як поведінкові та психологічні симптоми деменції (BPSD),
- вживання ліків (препаратів від деменції),
- задоволеність/рівень стресу неформальних опікунів.

Види досліджень

Результати РКД були враховані при підготовці звіту про докази.

РКД, якщо вони проводяться методологічно адекватним чином і відповідають відповідному питанню, підлягають найменшій невизначеності в результатах. Таким чином, вони забезпечують найбільш надійні результати для надання доказів медичного втручання.

Тривалість досліджень

Обмежень щодо тривалості дослідження не було.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період публікації

Дослідження з датою публікації з 2010 року були включені до представлення доказів.

Результати

Пул досліджень

Було визначено 9 РКД, у яких лікували людей з деменцією за допомогою стандартної терапії деменції. Шість з цих досліджень продемонстрували дієві дані щодо попередньо визначених клінічно важливих кінцевих точок. Немає придатних для використання даних щодо частоти госпіталізації та контактів з лікарем. Кінцеві точки часу до інституціоналізації та вживання ліків (препаратів від деменції) були повідомлені в одному дослідженні з придатними даними. До глобального значення кінцевої точки для BPSD придатні дані були доступні у 5 дослідженнях, які були узагальнені як частина мета-аналізу; для оцінки дистресу неформальних опікунів були доступні результати з 6 досліджень, які були представлені окремо відповідно до вимірювальних інструментів через 5 різних засобів вимірювання за змістом.

Короткий виклад доказів

Загалом наявні докази показали суттєвий вплив догляду за пацієнтами з деменцією на кінцеву точку збільшення вживання ліків (препаратів проти деменції), тривалості часу до інституціоналізації та зменшення навантаження на неформальних опікунів. На основі наявних доказів не вдалося визначити істотний вплив на поведінкові та психологічні симптоми деменції. У включених дослідженнях не було доступних даних щодо частоти госпіталізації та контактів з лікарем. Таким чином, для цих результатів існує прогалина в доказах.

У групі лікування спостерігалася значно більша тривалість до госпіталізації та менша частка пацієнтів, які були госпіталізовані, порівняно з групою порівняння (HR: 0,63; 95% ДІ: [0,42; 0,94]). Через серйозні обмеження дослідження ефект для цього результату ґрунтується на даних помірної якості одного РКД.

Що стосується загальної оцінки кінцевої точки для BPSD, спостерігалось незначне зниження симптомів у групі втручання порівняно з групою порівняння після закінчення втручання (g Хеджеса: -0,19; 95% ДІ: [-0,61; 0,23]) або -0,14 [-0,44, 0,16]). Це скорочення ґрунтується на мета-аналізі з доказами дуже низької якості через дуже серйозні обмеження дослідження та серйозну суперечливість доказів.

Лише 2 дослідження проводили спостереження за пацієнтами щодо результату BPSD, який значно відрізнявся протягом 8 і 18 місяців. Через значну відмінність результатів мета-аналіз не проводився.

Що стосується кінцевої точки вживання ліків, у групі втручання була значно вища частка людей, які приймали ліки від деменції, порівняно з контрольною групою (співвідношення шансів (OR): 1,77; 95% ДІ: [1,10; 2,84]). Вплив на цей результат базується на доказах низької якості з одного РКД через дуже серйозні обмеження дослідження.

Щодо кінцевої точки рівня стресу неофіційних опікунів, придатні для використання дані в 6 із 9 включених досліджень були доступні після завершення аналізу. Було використано п'ять різних інструментів вимірювання, які не були об'єднані через різний вміст конструкцій. Крім того, не було послідовних результатів щодо напрямку ефекту.

У результатах із помірною якістю доказів, виміряних за допомогою нейропсихіатричної анкети (NPI) Caregiver Distress або FCBI, було статистично значно нижче навантаження в групі втручання (g Хеджеса: -0,70 [-1,22; -0,18]; 95% ДІ: або -0,50 [-0,92; -0,09]), а виміряне за допомогою SPPIC, статистично несуттєво вище у групі втручання (g Хеджеса: 0,34; 95% ДІ: [-0,06, 0,74]). Для результатів із низькою якістю доказів не було статистично значущої різниці, виміряної за допомогою BIZA-D або ZBI (g Хеджеса: -0,20; 95% ДІ: [-0,42; 0,01] або -0,17 [-0,42, 0,07]). Таким чином, не вдалося продемонструвати жодних змін щодо результатів впливу на ступінь стресу неформальних опікунів.

Результати щодо кінцевої точки стресу неформальних опікунів були доступні лише в одному дослідженні з подальшим спостереженням через 18 місяців після закінчення втручання. Це дослідження з помірною якістю доказів показало статистично значуще зниження стресу в групі, у якій проводилось втручання.

Відмінності втручань у різних дослідженнях

При менеджменті догляду за пацієнтами з деменцією потреби в підтримці людей з деменцією та осіб, які здійснюють догляд за ними, реєструються на основі оцінки, яка є максимально міждисциплінарною, а також впроваджуються або координуються цільові послуги з догляду та ефективні медичні, сестринські, терапевтичні та/або інші заходи [52,53].

Незважаючи на те, що втручання в усіх включених дослідженнях містять основні ключові елементи ведення та лікування деменції, такі як оцінка індивідуальних потреб, планування та координація індивідуальних заходів та їх оцінка, вони відрізняються за конкретним впровадженням. Втручання у

включених дослідженнях відрізнялися насамперед оцінкою потреб, тривалістю та обсягом навчання та пропозицій підтримки, а також частотою контактів із кейс-менеджером. Крім того, дослідження проводилися в різних країнах з різними системами охорони здоров'я, різними рекомендаціями щодо догляду за пацієнтами та культурою/ставленням до роботи з літніми людьми з деменцією, що могло призвести до відмінностей у втручанні. Таким чином, можливість передачі залежить від індивідуальних вимог, обставин та конкретної реалізації. Іншою проблемою був неповний опис деталей втручань, що ускладнювало повторення, порівняння та передачу втручань.

Порівняння з іншими систематичними оглядами

Як уже було сказано, рекомендації NICE [16] можуть бути взяті до уваги завдяки широкому пошуку ідентифікаційних досліджень. Однак, ці питання не можна порівняти з тими, що містяться в цьому звіті про докази. Наприклад, настанова NICE також включала дослідження людей з тяжкою деменцією та дослідження до 2010 року, але обмежувала популяцію людьми віком від 40 років. Критерії втручання також були набагато ширшими і включали усі (внутрішньо- і міжпрофесійні) моделі координації підтримки та догляду за людьми з деменцією.

На додаток до рекомендацій NICE [16], Кокранівський огляд Reilly et al. з 2015 року [54] найкраще відповів на запитання, але це було недостатньо актуальним для пошуку до 2013 року, в основному враховувалися дослідження до 2010 року та не повідомлялося про результати щодо результатів контактів з лікарем, загальний бал для BPSD і споживання ліків (IQWiG, 2021, V20-03C)

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Перевага менеджера з догляду за пацієнтами з деменцією для пацієнтів, їхніх родичів та практикуючих лікарів полягає в кращій координації догляду з можливістю відстроченої госпіталізації у будинок для літніх людей, збільшенням ефективності ліків проти деменції та полегшенням для родичів. Ризики можливі лише в окремих випадках через особисті обставини в контакті між пацієнтом, постачальником послуг і менеджером з догляду за деменцією.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередженості: дивіться звіт IQWiG.

Безпосередність: дивіться звіт IQWiG

Узгодженість результатів: див. звіт IQWiG

Точність: дивіться звіт IQWiG

Упередженість публікації: дивіться звіт IQWiG

Розмір ефекту: дивіться звіт IQWiG

Залежність доза-реакція: не показано

Вплив сполучників: дивіться звіт IQWiG

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти потребують підтримки від менеджера з догляду за деменцією. В окремих випадках можуть бути причини, які говорять проти цього.

Ресурси

Підтримка менеджера з догляду за деменцією не є частиною стандартного догляду, тому їх доступність дуже обмежена.

4.1 Лікування деменції

Термін «протидеменційна терапія» стосується лікування когнітивних розладів, а також лікування обмежень у повсякденних функціях. Розрізняють психосоціальні (нефармакологічні) втручання та фармакологічне лікування. Обидві стратегії, зазвичай, слід використовувати разом.

4.1.1 Психосоціальне, нефармакологічне лікування деменції

Психосоціальні, нефармакологічні втручання для лікування деменції включають терапію у формі навчання або активації індивідуально або у групах. Втручання, які проводяться окремими професійними групами, часто є стандартними послугами, що надаються державними медичними страховими компаніями.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови в Україні відсутня послуга з лікування деменції у формі навчання або активації, індивідуально або у групах, що надається зі сторони будь-яких державних установ.

4.1.1.1 Психосоціальне, нефармакологічне лікування когнітивних функцій

Запитання: які немедикаментозні методи можна використовувати для покращення когнітивних функцій при деменції та ЛКР?

4.1.1.1.1 Когнітивні процедури

У лікуванні деменції розрізняють наступні когнітивні процедури, які пропонують різні професійні групи для догляду за людьми з деменцією.

Когнітивне навчання: відпрацювання певних когнітивних функцій за допомогою завдань, індивідуально чи в групах.

Когнітивна стимуляція: стимуляція через приємні асоціації, часто пропонувані в групах, з акцентом на соціальну взаємодію та спрямовані на широку когнітивну активацію. Когнітивна стимуляція може містити елементи ремінісцентної терапії.

Терапія спогадами: активізація старих спогадів у зв'язку з позитивними емоціями, які пов'язані з роботою, біографією.

Орієнтування в дійсності: допомога в орієнтуванні.

Когнітивна реабілітація: тренування порушених складних когнітивних навичок, важливих для повсякденного життя та участі, зазвичай у формі індивідуальної терапії.

51	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо проводити когнітивні тренінги пацієнтам з легкою та помірною деменцією для покращення когнітивних здібностей.	
Пізнання: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Bahar-Fuchs et al. (2019) PMID: 30909318	
	91% консенсус	

У мета-аналізі 33 досліджень когнітивного тренування при деменції легкого та помірного ступеня з широкою варіабельністю розміру вибірок і тривалості лікування, а також часто з потенційними упередженнями через нечіткий розподіл пацієнтів по групах і нечітке засліплення, було продемонстровано помірний ефект впливу на когнітивні функції з доказами довготривалого впливу після закінчення втручання порівняно з контрольною групою (SMD: 0,42, 95% ДІ від 0,23 до 0,62, n=1389). Не було чітких доказів переваги порівняно з альтернативними втручаннями (Bahar-Fuchs et al., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з деменцією мають потенційну користь від когнітивного навчання. Відсутній ризик нанесення шкоди. Якщо втручання сприймається як неприємне для зацікавленої особи, його можна припинити.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, переважно низька якість дослідження з точки зору розподілу пацієнтів і засліплення.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей

використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: використовуються помірні перевірені когнітивні тести, але вони не відображають усіх наслідків покращення пізнання в повсякденному житті.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: ймовірно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з деменцією, як правило, хочуть когнітивного навчання. В окремих випадках когнітивні аспекти сприймаються як аверсивні.

Ресурси

Терапія, зазвичай, доступна в амбулаторних і стаціонарних умовах, але конкретна доступність на місцях може бути різною.

52	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо проводити когнітивну стимуляцію особам з легкою та помірною деменцією для покращення пізнавальної функції.	
Пізнання: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Cafferata et al. (2021) PMID: 34292011 Додаткова довідкова література: Chen (2022) PMID: 35940038 Chen et al. (2019) PMID: 31371930 Chiu et al. (2018) PMID: 29960104 Kim et al. (2017) PMID: 29042888 Saragih et al. (2022a) PMID: 35149325 Saragih et al. (2022b) PMID: 35348260 Wong et al. (2021) PMID: 34588315 Woods et al. (2023) PMID: 29493789	
	88% консенсус	

У мета-аналізі 45 РКД з участю 2444 учасників з легкою та помірною деменцією, когнітивна стимуляція, яка зазвичай проводиться в групах і включає орієнтацію на реальність і ремінісцентну терапію протягом принаймні 4 тижнів, показала помірний ефект у $g = 0,49$ (95% ДІ: 0,35-0,63) щодо первинної кінцевої

точки глобального пізнання наприкінці лікування порівняно з контролем. Величина метааналітичного ефекту становила $g=0,41$ (95% ДІ: 0,18-0,65) в активному контролі та $g=0,51$ (95% ДІ: 0,34-0,68) в умовах пасивного контролю. В усіх дослідженнях існує велика різниця в розмірах ефекту. Не було виявлено значного метааналітичного ефекту в дослідженнях після періодів часу без лікування (Cafferata et al., 2021 Psychol. Bull.).

Інші мета-аналізи когнітивної стимуляції приходять до подібних результатів (Chen, 2022; Kim та ін., 2017; Saragih та ін., 2022; Wong та ін., 2021). Chen et al. підкреслили в мета-аналізі, що когнітивна стимуляція в поєднанні з фармакотерапією проти деменції є більш ефективною проти деменції, ніж сама по собі фармакотерапія проти деменції, і що довготривале застосування когнітивної стимуляції виявляє сильніший вплив на когнітивні функції, ніж обмежена за часом або низькоінтенсивна підтримуюча терапія (Chen et al., 2019).

У мета-аналізі, присвяченому ремінісцентній терапії або орієнтації на реальність при деменції, в окремих дослідженнях було описано невеликий або помірний позитивний вплив на когнітивні функції. Відзначено високу варіабельність якості та результатів дослідження (Chiu та ін., 2018; Saragih та ін., 2022; Вуд та ін., 2023).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з деменцією мають потенційну користь від когнітивної стимуляції. Відсутній відповідний ризик нанесення шкоди. Якщо втручання сприймається, як неприємне для зацікавленої особи, його можна припинити.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, майже немає великих подвійних сліпих досліджень.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: використовуються помірні перевірені когнітивні тести, але вони не відображають усіх наслідків покращення пізнання в повсякденному житті.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: ймовірно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з деменцією, як правило, захочуть застосування когнітивної стимуляції.

Ресурси

Терапія, зазвичай, доступна в амбулаторних і стаціонарних умовах, але

конкретна доступність на місці може бути різною.

Запитання: чи підходить самостійне комп'ютерне когнітивне тренування для покращення когнітивних функцій?

53	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓ слабкий проти (В)	Базуючись на доказах, ми не пропонуємо використовувати самостійне комп'ютерне когнітивне тренування для людей з деменцією.	
Пізнання: Дуже низький ⊕⊖⊖⊖	Література: IQWiG (2021) V20-03A	
	94% консенсус	

Ті, хто страждає на деменцію, часто запитують, чи можна рекомендувати когнітивне навчання, яке реалізують самостійно, за допомогою комп'ютера, щоб покращити пізнання. IQWiG було доручено дослідити та оцінити докази з цього питання.

[IQWiG Evidence Report 1083 \(V20-03A\)](#), повний звіт див. PDF у додатку

Питання

Представлення доказів щодо ефектів когнітивного навчання/когнітивної стимуляції за допомогою програми або веб-сайту порівняно зі стандартною терапією для покращення когнітивних здібностей у людей із легкою та тяжкою деменцією.

Методи

Щоб звіт про докази був підготовлений згідно з дорученням, профілі доказів були розроблені відповідно до класифікації, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE). Дотримувались методичних вказівок GRADE або вони були визначені на основі загальних методів.

Критерії включення до досліджень

Популяція

Дослідження за участю людей із легкою та тяжкою деменцією будь-якої етіології були включені до представлення доказів.

Тестове та порівняльне втручання

Втручання, яке було перевірено, включало когнітивне навчання/когнітивну стимуляцію, яке проводилося самостійно без тренера за

допомогою програми або веб-сайту. Стандартну терапію вважали втручанням порівняння.

Кінцеві точки

Презентація доказової бази для когнітивного навчання/когнітивної стимуляції ґрунтувалася на кінцевих точках, які були визначені настановною групою та віднесені до категорії «важливих для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з деменцією:

- пізнання,
- продуктивність пам'яті,
- увага,
- виконавча функція.

Види досліджень

Для того, щоб підготувати звіт про докази, для відповіді на запитання було враховане наступне:

рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), якщо вони проводяться методологічно адекватним чином і відповідають певному питанню, підлягають найнижчому ступеню невизначеності щодо результатів. Таким чином, вони забезпечують найбільш надійні результати для надання доказів медичного втручання.

Тривалість навчання

Обмежень щодо тривалості дослідження не було.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період публікації

Дослідження з датою публікації з 2010 року були включені до представлення доказів.

Результати

Пул досліджень

Було визначено шість РКД, у яких люди з легкою формою ХА мали проходити когнітивне навчання через Інтернет. З цих РКД – 5 надали придатні для використання дані, крім тих, які раніше були встановлені для рішення щодо критичних кінцевих точок. Для усіх раніше визначених кінцевих точок були доступні придатні для використання дані принаймні з одного РКД.

Наявні докази були розділені на 2 порівняння. У 4 із 6 досліджень втручання порівнювали зі стандартним лікуванням. Одне з цих 4 досліджень не надало придатних даних [21]. У 2 із 6 досліджень обидві групи також отримували базову терапію [23, 24]. Оскільки не можна було виключити вплив базової терапії на ефект втручання порівняно зі стандартним лікуванням, ці два дослідження були проаналізовані та представлені в окремому порівнянні.

Лише одне дослідження для кожного порівняння (Brem 2020) і (Cotelli 2014) повідомило про придатні результати протягом періоду подальшого спостереження.

Результати пред'явлення доказів

Включені дослідження частково відрізнялися індивідуальним дизайном втручання. Наприклад, втручання в Brem 2020 включало щоденне (з понеділка по п'ятницю) одногодинне навчання протягом 6 тижнів. Однак, у Nousia 2018 було 2 щотижневі одногодинні тренінги протягом 15 тижнів. Ці індивідуальні відмінності слід брати до уваги при інтерпретації наступних результатів.

Пізнання

Для когнітивного навчання через інтернет наприкінці втручання Шкала оцінки хвороби Альцгеймера – когнітивна субшкала (ADAS-Cog) і MMSE були об'єднані в мета-аналізі 2-х досліджень. Стандартизована середня різниця показала статистично незначущі нижчі порушення в групі втручання порівняно з контрольною групою з помірною якістю доказів. Підсумок середніх відмінностей між двома дослідженнями не мав сенсу через різні шкали.

Для когнітивного навчання через інтернет та базової терапії ефекти для MoCA та MMSE від 2 досліджень були протилежними наприкінці втручання, а довірчі інтервали не збігалися. Це може бути пов'язано з різницею в тривалості втручання (2 тижні проти 12), потенційним ефектом рухового тренування в контрольній групі Cotelli 2020, а також відмінностями в базовій терапії. Оскільки в цьому випадку об'єднаний ефект не можна було інтерпретувати, дослідження Cinar 2020 і Cotelli 2014 були представлені окремо. Загалом якість доказів для цього порівняння була дуже низькою.

Для когнітивного навчання через інтернет та базової терапії після подальшого спостереження, для MMSE були доступні лише результати одного дослідження з низькою якістю доказів. Протягом періоду спостереження протягом 26 тижнів вони показали статистично незначущі більш вищі порушення в групі втручання порівняно з контрольною групою.

Загалом, беручи до уваги якість доказів, не було помітних відмінностей між порівнюваними групами в моменти часу, які розглядалися для результату «пізнання».

Продуктивність пам'яті

Під час веб-когнітивного тренінгу тести на навчання не показали статистично значно вищих значень у групі втручання. Для тесту комплексної фігури Рея-Остерріта (відкладена копія) спостерігався незначний ефект, близький до нульового. Ці результати базувалися на доказах низької якості.

При застосуванні веб-когнітивного тренінгу та базової терапії були статистично незначущі більш вищими бали в групі втручання в 3 з 4 тестів пам'яті з низькою якістю доказів, з ефектом, близьким до нуля. Лише в тесті Rey на вербальне слухове навчання (відстрочене пригадування) було статистично значуще вищими показники в групі втручання порівняно з контрольною групою. Це також було очевидно, якщо дивитися на результати після періоду спостереження тривалістю 26 тижнів.

Загалом, враховуючи низьку якість доказів, не було помітних відмінностей між порівнюваними групами в моменти часу, які розглядалися для результату «продуктивність пам'яті».

Увага

Для веб-когнітивного тренінгу було отримано помірні докази якості для 2 тестів. В одному дослідженні тест А показав статистично суттєво менший час виконання завдання в групі втручання порівняно з контрольною групою. У мета-аналізі розмаху цифр вперед стандартизована середня різниця показала статистично значно більші проміжки чисел у групі втручання порівняно з контрольною групою. Короткий підсумок середніх відмінностей між двома дослідженнями не мав сенсу через можливі типи використаного аналізу.

Для веб-когнітивного тренінгу та базової терапії були доступні лише докази низької якості в дослідженні для тесту А на створення слідів, який не показав статистично значно довшого часу в групі втручання порівняно з контрольною групою після закінчення обох втручань та під час подальшого спостереження.

Загалом, когнітивний веб-тренінг показав перевагу втручання з точки зору покращення уваги. Для веб-когнітивного тренінгу та базової терапії не було помітних відмінностей між порівнюваними групами в моменти часу, які розглядалися як результат концентрації уваги.

Виконавчі функції

Для веб-когнітивного навчання результати були доступні для 5 тестів із 3 досліджень. Результати 2 тестів отримано з досліджень, які мали докази середньої якості для цього результату. З одного боку, мета-аналіз 2 досліджень для Digit Span показав статистично достовірно довший діапазон чисел у групі втручання порівняно з контрольною групою. З іншого боку, досліджувальний тест В в одному дослідженні з такою ж якістю доказів показав статистично незначуще коротший час у групі втручання. Результати 3 додаткових тестів, які мали докази низької якості з одного дослідження, в кожному показали статистично незначущі суперечливі результати в групі втручання порівняно з контрольною групою.

Для веб-когнітивного тренінгу та базової терапії було отримано докази дуже низької якості з дослідження, яке показало статистично незначуще довший час для тесту В на визначення слідів у групі втручання порівняно з контрольною групою. Після 26-тижневого періоду спостереження цей тест у групі втручання був статистично значно довший, ніж у контрольній групі. Тут слід зазначити, що вже були значні відмінності від базової терапії.

Загалом не було узгодженої картини ефектів. Беручи до уваги якість доказів, не було помітних відмінностей між порівнюваними групами в моменти часу, які розглядалися для кінцевої виконавчої функції. (IQWiG, 2021, V20-03A)

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з деменцією не мають встановленої користі від використання самокерованих програм когнітивного навчання. Відсутній відповідний ризик нанесення шкоди. Якщо втручання сприймається, як неприємне для зацікавленої особи, його можна припинити.

Достовірність доказів

Дуже низький

Ризик упередженості: високий, без більших подвійних сліпих досліджень.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: використовуються низькі перевірені когнітивні тести, але вони не відображають всіх ефектів покращеного пізнання в повсякденному житті.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: дуже малий.

Залежність доза-реакція: неясно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що бажання самостійно реалізованого комп'ютерного когнітивного навчання різняться серед людей з деменцією.

Ресурси

Доступний когнітивний тренінг на комп'ютері своїми руками.

4.1.1.1.2 Когнітивне навчання при ЛКР

54	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо проводити когнітивне навчання або когнітивну стимуляцію особам з ЛКР для покращення пізнання.	
Пізнання: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Liang et al. (2019) PMID: 30682429 Додаткова довідкова література: Sherman et al. (2017) PMID: 29282641	
	97% (сильний) консенсус	

У разі наявності у пацієнта ЛКР часто задається питання про ефективність когнітивного тренування.

У мережевому мета-аналізі впливу когнітивного навчання, когнітивної стимуляції та когнітивної реабілітації на когнітивні функції при ЛКР Liang et al. показали значний ефект для когнітивного тренування (середня різниця (СР) = 0,70, 95% ДІ: 0,11-1,30, n = 433 проти 414) і для когнітивної стимуляції (СР = 0,95, 95% ДІ: 0,27-1,70, n = 433 проти 414). Не було значного ефекту для когнітивної реабілітації (n=48 проти 52). Аналіз підгруп підтвердив вплив групових та індивідуальних параметрів. Існує ризик упередженості, пов'язаної з неадекватним засліпленням (Liang et al., 2019).

У мета-аналізі Sherman et al. описують, що втручання, які спеціально зосереджені на продуктивності пам'яті, досягають найбільшого впливу на когнітивні функції у людей з ЛКР (Sherman et al., 2017).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з ЛКР мають потенційну користь від когнітивної стимуляції або когнітивного навчання. Відсутній відповідний ризик нанесення шкоди. Якщо втручання сприймається, як неприємне для зацікавленої особи, його можна припинити.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, майже немає великих подвійних сліпих досліджень.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: використовуються низькі перевірені когнітивні тести, але вони не відображають усіх ефектів покращеного пізнання в повсякденному житті.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: ймовірно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з ЛКР, зазвичай, хочуть когнітивної стимуляції або когнітивного навчання.

Ресурси

Терапія, як правило, доступна в амбулаторних умовах, але конкретна доступність на місці може бути різною.

4.1.1.1.3 Фізична активація

55	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (В)	Ми пропонуємо, щоб люди з ЛКР або деменцією проходили фізичні тренування (силові тренування та/або аеробні тренування) для покращення когнітивних можливостей.	
Пізнання: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Huang et al. (2022) PMID: 34004389 Додаткова довідкова література: Ahn & Kim (2022) PMID: 36436448 Balbim et al. (2022) PMID: 35577539 Pisani et al. (2021) PMID: 34490652 Zhang et al. (2022) PMID: 36497772 Zhou et al. (2022) PMID: 36042589	
	97% (сильний) консенсус	

Фізична активність має різні позитивні ефекти для людей з ЛКР або деменцією. Численні дослідження вивчали вплив на когнітивну функцію. Фізична активація під час навчання зазвичай є керованою активацією.

У мережевому мета-аналізі фізичних вправ (втручання у вигляді фізичних вправ) у 71 РКД із залученням 5606 пацієнтів із деменцією або ЛКР було показано значний позитивний вплив на глобальну когніцію (45 досліджень) для обох силових функцій: тренування (SMD: 1,05, 95% ДІ: 0,56-1,54), аеробне тренування (SMD: 0,67, 95% ДІ: 0,32-1,01), багатокомпонентні вправи (SMD: 0,60, 95% ДІ: 0,28-0,92) і розум – вправи для тіла (наприклад, йога) (SMD: 0,64, 95% ДІ: 0,25-1,03). Значний вплив на певні когнітивні функції було виявлено для виконавчих функцій (28 досліджень) для силових тренувань (SMD: 0,85, 95% ДІ: 0,21-1,49) і для аеробних тренувань (SMD: 0,47, 95% ДІ: 0,06-0,88). Для функцій пам'яті (27 досліджень) лише силові тренування показали значний ефект (0,32, 95% ДІ: 0,01-0,63) (Huang et al., 2022).

Подальші мета-аналізи фізичного тренування при деменції (Balbim та ін., 2021; Zhang та ін., 2022) і при ЛКР (Juhyun, Kim, 2022, Hzou & Li, 2022) прийшли до порівнянних результатів. Інший мета-аналіз не показав значного ефекту для різних форм деменції (Balbim et al., 2022). Порівняльний мета-аналіз описав порівняльний розмір ефекту втручання щодо фізичної активності та лікування інгібітором ацетилхолінестерази при деменції (Pisani та ін., 2021).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з ЛКР або деменцією мають потенційну користь від фізичної активації для когніції та інших сфер (наприклад, фізичної форми). Відсутній відповідний ризик ушкодження. Якщо втручання сприймається пацієнтом, як неприємне або важке, його можна скасувати або змінити.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, кілька більших подвійних сліпих досліджень.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: використовуються низькі перевірені когнітивні тести, але вони не відображають усіх ефектів покращеного пізнання в повсякденному житті.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: ймовірно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з ЛКР або деменцією зазвичай хочуть фізичної активації.

Ресурси

Терапія, як правило, доступна в амбулаторних умовах, але конкретна доступність на місці може бути різною.

4.1.1.1.4 Покращення когнітивних здібностей у людей з ЛКР та виявлення біомаркерів ХА за допомогою нефармакологічних методів

Запитання: чи існують немедикаментозні методи, ефективні для покращення когнітивних здібностей у людей з ЛКР з біомаркерами, що підтверджують ХА?

56	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Пацієнтам із ЛКР з додатковими біомаркерами ХА можна запропонувати когнітивне тренування або когнітивну стимуляцію та фізичне тренування (силове тренування та/або аеробне тренування, див. рекомендації 54 і 55). Окрім цього, для лікування не можна рекомендувати жодних подальших немедикаментозних заходів.	

	Література: IQWiG (2021) V20-03F
	100% (сильний) консенсус

Для людей, у яких ХА була діагностована на стадії ЛКР за допомогою біомаркерів, часто постає питання про немедикаментозні підходи до лікування когнітивних порушень.

Група з розробки КН доручила IQWiG провести дослідження та оцінку доказів з цього питання.

[IQWiG Evidence Report № 1018 \(Призначення: V20-03F\) - Немедикаментозні втручання для помірних когнітивних розладів і докази біомаркерів, повний звіт див. у форматі PDF у додатку про рекомендації](#)

Запитання

Презентація доказів щодо ефектів немедикаментозних втручань порівняно зі стандартною терапією для людей з ЛКР, які мають біомаркерні докази патології альцгеймерівського типу або ХА.

Методи

Профілі доказів були розроблені відповідно до класифікації оцінки, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) для звітів про докази, які будуть підготовлені відповідно до замовлення. Дотримувались методологічних специфікацій GRADE або вони були визначені на основі загальних методів IQWiG.

Критерії включення до досліджень

Популяція

Для представлення доказів було використано дослідження з пацієнтами з ЛКР, у яких були виявлені біомаркери, що свідчать про патологію Альцгеймера або ХА.

Виявлення біомаркерів у пацієнтів з ЛКР мало на меті забезпечити більш точну оцінку подальшого ризику розвитку деменції. Виявлення біомаркерів здійснювалось за допомогою аналізу СМР (визначення патологічних відкладень тау-білка та відкладень амілоїдного білка) та/або проведення амілоїдної-ПЕТ (визначення відкладень амілоїдного білка).

Розрізняють дві оцінки ризику:

1. При виявленні позитивних відкладень амілоїдного білка підвищується ризик розвитку патології Альцгеймера. Патологія Альцгеймера означає, що, наприклад, патологічні білкові відкладення вже очевидні, але людина не виявляє жодних клінічних симптомів.

2. Якщо виявлено наявність відкладень амілоїдного білка та відкладень тау-білка, підвищується ризик розвитку ХА. Тому в літературі йдеться про людей з ЛКР з біомаркерами, що підтверджують патологію або ХА.

Результати отримані за допомогою МРТ або ФДГ-ПЕТ не були враховані у звітності.

Тестове та порівняльне втручання

Немедикаментозні втручання, які підлягали перевірці, були такими:

- когнітивні втручання,
- фізичні втручання,
- харчові втручання,
- процедури релаксації.

Стандартну терапію вважали втручанням порівняння.

Кінцеві точки

Представлення доказової бази для немедикаментозних втручань ґрунтувалося на кінцевих точках, визначених настановною групою, що були віднесені до категорії «критичні для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з ЛКР:

- когнітивні функції,
- перехід до деменції,
- депресія,
- тривога,
- розлади сну/нічний неспокій,
- апатія,
- амілоїдні зміни.

Види досліджень

Для того, щоб підготувати звіт про докази, для відповіді на запитання були враховані наступні докази.

РКД, якщо вони проводяться методологічно адекватним чином та відповідають певному питанню, підлягають найменшій невизначеності в результатах. Таким чином, вони забезпечують найбільш надійні результати для надання доказів медичного втручання.

Якщо РКД не були доступні в достатній кількості та/або якості для порівняння, дослідження з нижчим рівнем доказовості (порівняльні когортні дослідження) були включені до представлення доказів. Важливим аспектом надійності результатів у нерандомізованих порівняльних дослідженнях є контроль за спотворюючими факторами, наприклад, з використанням багатфакторних статистичних методів.

Тривалість навчання

Обмежень щодо тривалості дослідження не було.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період видання

Дослідження з датою публікації з 2010 року були включені до представлення доказів.

Класифікація результатів доказів

Навчальний фонд

Для розглянутого питання можна було ідентифікувати лише кілька досліджень. Люди з ЛКР представляють гетерогенну популяцію. Біомаркери, які дозволяють ідентифікувати людей з ЛКР з високим ризиком розвитку ХА на ранній стадії, призначені прокласти шлях для профілактичних заходів, які будуть спрямовані спеціально на людей з високим ризиком.

Біомаркери

Для ХА розрізняють маркери амілоїдної патології, тау-патології та нейродегенерації. Для цього питання були включені лише дослідження за участю людей з ЛКР, у яких було підтверджено наявність патології Альцгеймера або ХА за біомаркерами – за результатами аналізу СМР (визначення патологічних відкладень тау-протеїну та амілоїду) та/або ПЕТ амілоїду (визначення відкладень амілоїду). Чітко обмежене визначення досліджуваної популяції призвело до значного скорочення пулу досліджуваних (див. також Розділ 8.1).

Два з включених досліджень не дали жодних придатних для використання результатів, тому їх не можна було взяти до уваги для представлення доказів (див. Розділ 5.2). Наприклад, РКД Soinen 2017 року включало 311 осіб з продромальною ХА, з яких 94 особи мали докази позитивного амілоїду за допомогою біомаркерів за допомогою аналізу СМР, якого вимагають критерії включення. Однак, окремих аналізів для цієї групи людей не було. У майбутніх дослідженнях бажано, щоб такі окремі оцінки були доступні, щоб, серед іншого, отримати більше даних про різні біомаркери для цілеспрямованого відбору людей із високим ризиком для проведення профілактичних заходів.

Результат представлення доказів

Кінцева точка пізнання була описана в Tarumi 2019 через підаспекти функції пам'яті та виконавчих функцій, а в Delrieu 2019 через зведену когнітивну оцінку. На Tarumi 2019 аеробні вправи порівняно з розтягуванням і тонізуванням призвели до покращення виконавчої функції, що вимірюється за допомогою оцінки плавності письма за системою виконавчих функцій Деліса-Каплана (D-KEFS). На Delrieu 2019 багатодоменне втручання та плацебо, а також багатодоменне втручання в поєднанні з ПНЖК покращили сукупний когнітивний бал порівняно з плацебо. Якість доказів у кожному випадку була оцінена, як дуже низька. Це означає, що загальна достовірність оцінок ефекту оцінюється, як дуже низька, і справжній ефект, ймовірно, істотно відрізнятиметься від оцінки ефекту. Рівні доказів ґрунтувалися насамперед на

серйозних або дуже серйозних обмеженнях дослідження та серйозних обмеженнях передачі. (IQWiG, 2021, V20-03F)

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існують непереконливі докази впливу фізичних вправ або мультимодального втручання порівняно з контрольним станом на когнітивні функції у людей з ЛКР та біомаркерними доказами ХА. Ризиків від згаданих втручань не очікується.

Достовірність доказів

Дуже низький

Ризик упередженості: високий.

Безпосередність: для вимірювання когнітивних здібностей. використовуються когнітивні тести.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: низька, невеликі зразки.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: від малого до середнього.

Залежність доза-реакція: неясно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що існує прагнення до ефективного немедикаментозного втручання для покращення когнітивних функцій у людей з ЛКР та біомаркерними ознаками ХА.

Ресурси

Нефармакологічні втручання зазвичай доступні. Однак фактична доступність часто обмежена.

4.1.1.2 Нефармакологічне лікування деменції (для покращення повсякденної діяльності)

Запитання: які немедикаментозні методи можна використовувати для покращення здатності виконувати повсякденні дії при деменції?

57	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо людям із деменцією пропонувати фізичні тренування (силові тренування та/або аеробні тренування), щоб покращити повсякденне життя.	
Виконання	Література:	

повсякденної діяльності: Низький ⊕⊕⊖⊖	Zhou et al. (2022) PMID: 35162238 Додаткова довідкова література: Braz de Oliveira et al. (2023) PMID: 35171074
	83% консенсус

Крім когнітивних функцій, при деменції обмежена повсякденна діяльність. Нижче наведені психосоціальні та немедикаментозні процедури для лікування повсякденних функцій у зв'язку з наявними доказами.

Мета-аналіз 9 досліджень (n=449) за участю людей з деменцією різного ступеня тяжкості показав позитивний вплив фізичної активності порівняно з контрольними умовами на здатність виконувати повсякденну діяльність, вимірювану за різними шкалами (SMD: 0,56), 95% ДІ: 0,32-0,79) (Zhou et al., 2022).

У систематичному огляді 13 РКД, вцілому 811 осіб із деменцією Альцгеймера якість доказів низька, і спостерігається вплив фізичних вправ, у тому числі в домашніх умовах із залученням турботливих родичів, на описану здатність виконувати повсякденні дії. Вправи включали аеробні, силові та вправи на баланс і гнучкість (Bras der Oliveira et al., 2023).

У догляді слід розрізняти фізичні тренуванням під наглядом родичів та самоіндуковані або відповідним чином визвані активізацією.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Люди з деменцією мають потенційну користь від фізичної активності в повсякденному житті та в інших сферах (наприклад, фізична підготовка). Відсутній відповідний ризик пошкодження. Якщо втручання сприймається постраждалою людиною як неприємне або важке, його можна скасувати або змінити.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: високий, кілька більших подвійних сліпих досліджень.

Безпосередність: непряма, з використанням перевірених шкал для вимірювання ефективності повсякденної діяльності на основі спостережень родичів.

Узгодженість результатів: низька постійність, висока варіація розмірів ефекту.

Точність: низька, використовуються шкали, засновані на сімейних спостереженнях.

Упередженість публікації: низька ймовірність.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: ймовірно.

Вплив змішувачів: ймовірно невеликий.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з деменцією, як правило, хочуть фізичної активності.

Ресурси

Терапія, як правило, доступна в амбулаторних умовах, але конкретна доступність на місці може бути різною. Доступність інструктажів обмежена. Слід вивчити місцеві спортивні пропозиції щодо можливостей для людей із деменцією.

4.1.2 Фармакотерапія деменції

4.1.2.1 Фармакотерапія деменції легкого та помірного ступеня при ХА

Запитання: Яка фармакотерапія рекомендується для покращення когнітивних функцій і повсякденних функцій при деменції Альцгеймера легкого та помірного ступеня?

58	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо використовувати інгібітори ацетилхолінестерази для лікування когнітивних функцій і здатності виконувати повсякденну діяльність при ХА легкого та помірного ступеня.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: IQWiG-Abschlussbericht (2007) a0519a Додаткова довідкова література: S3-Leitlinie Demenzen (DGPPN & DGN, 2016) NICE Guideline Dementia (2018)	
	91% консенсус	

Інгібітори ацетилхолінестерази донепезил, галантамін і ривастигмін схвалені в Німеччині для лікування легкої та помірної деменції Альцгеймера (див. таблицю 5). Це симптоматична терапія.

Вони ефективні для покращення когнітивних функцій (донепезил: d Коена: -0,51 [-0,60, -0,42], галантамін: d Коена: -0,51 [-0,59, -0,43], ривастигмін: d Коена:

-0,42 [-0,65, - 0,19] та ефективність повсякденної діяльності Донепезил: d Коена: -0,44 [-0,66, -0,21]; d Коена: галантамін: -0,18 [-0,26, -0,10], d Коена: ривастигмін: -0,27 [-0,37, - 0,16] (звіт IQWiG. Рік: 2007 № 17).

Вибір інгібітора ацетилхолінестерази повинен ґрунтуватися насамперед на побічних ефектах і профілі взаємодії, оскільки немає доказів клінічно значущих відмінностей в ефективності доступних речовин. Завжди слід прагнути до найвищої дозволеної дози.

Побічні ефекти виникають залежно від дози і зазвичай минають. Стійкі побічні ефекти, наприклад, у вигляді нудоти, діареї, нетримання сечі, розладів сну або підвищеної дратівливості, в окремих випадках можуть призвести до припинення терапії, хоча якщо побічні ефекти зберігаються, зниження дози може значно підвищити переносимість. При застосуванні ривастигміну в пластирах можуть виникнути шкірні реакції, що також може призвести до припинення терапії. Зміна препарату при виникненні побічних ефектів у межах класу речовин має сенс, оскільки людина має різну чутливість до побічних ефектів окремих препаратів.

Таблиця 4: Схвалені інгібітори ацетилхолінестерази для лікування деменції легкого та помірного ступеня при ХА

Клас речовин	Діюча речовина	Початкова доза (на добу)	Збільшення	Максимальна доза (на добу)	Анотація	Побічні ефекти, взаємодія, протипоказання, обстеження
Інгібітори холінестерази	Донепезил	5 мг таблетки	Через 4 тижні по 5 мг	10 мг	Також доступний у вигляді плавких таблеток	Перегляньте інструкцію до ЛЗ
	Галантамін	8 мг	Через 4 тижні по 8 мг	24 мг	Також можливо у вигляді крапель (2 × на день).	Перегляньте інструкцію до ЛЗ
	Ривастигмін	2 x 1,5 мг капсули	Через 2 тижні по 2 x 1,5 мг	2 x 6 мг	Також у вигляді пластиру (4,6 мг/день, через 4 тижні 9,5 мг/день) або крапель	Перегляньте інструкцію до ЛЗ

					(2 × на день). Через 6 місяців терапії 9,5 мг/добу дозу збільшили до 13,3 мг/добу	
--	--	--	--	--	---	--

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами донепезил та ривастигмін зареєстровані в Україні лише у лікарській формі для перорального застосування.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування інгібіторами ацетилхолінестерази має симптоматичну користь (від малої до помірної) щодо впливу на когнітивну сферу та здатність виконувати повсякденні дії. Побічні ефекти, як правило, дозозалежні та минулі. Стійкі побічні ефекти, наприклад, у вигляді нудоти, діареї, нетримання сечі, розладів сну або підвищеної дратівливості, в окремих випадках можуть призвести до припинення терапії.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет про родичів. Дослідження інгібіторів ацетилхолінестерази проводили на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці дослідження не базувалися на біомаркерах та не вимагали доказів патології Альцгеймера. Можна припустити, що люди зі змішаною деменцією та деменцією без ХА також проходили дослідження (приблизно до 20%).

Узгодженість результатів: Послідовність в усіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: від слабкого до середнього.

Залежність доза-реакція: існує.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти бажають терапії інгібіторами ацетилхолінестерази. У разі виникнення побічних ефектів ця оцінка може

змінитися, і лікування може більше не бути бажаним.
Ресурси Ліки доступні.

Мемантин, антагоніст рецепторів N-метил-d-аспартату (NMDA), схвалений у Німеччині для лікування помірної та тяжкої деменції Альцгеймера. Це симптоматична терапія. Мемантин не схвалений для лікування легкого ступеня деменції Альцгеймера в Німеччині.

У мета-аналізі мемантину при легкому ступені деменції Альцгеймера за участю 600 пацієнтів у 4 дослідженнях не було виявлено істотного впливу на когнітивні функції (0,21 точки ADAS-Cog (95% ДІ від -0,95 до 1,38) або повсякденну діяльність (-0,07 ADL 23) балів (95 % ДІ від -1,80 до 1,66) порівняно з плацебо.

Мемантин, як правило, дуже добре переноситься. При нирковій недостатності необхідна корекція дози.

59	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓↓ категорично проти (A)	Ми рекомендуємо не використовувати мемантин через відсутність доказів його ефективності при легкому ступені деменції при ХА.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: McShane et al. (2019) PMID: 30891742	
	100% (сильний) консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Мемантин не впливає на когнітивні або повсякденні функції при легкому ступені деменції Альцгеймера. Мемантин добре переноситься. Ризик пошкодження дуже низький

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет та родичів. Дослідження мемантину проводилися на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці дослідження не базувалися на біомаркерах і не вимагали доказів патології Альцгеймера. Можна припустити, що люди зі змішаною

деменцією та деменцією без ХА також проходили дослідження (приблизно до 20%).

Узгодженість результатів: Послідовність в усіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Сила впливу: немає ефекту.

Залежність доза-реакція: немає ефекту.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти не хочуть терапії без доказів ефективності

Ресурси Ліки доступні.

4.1.2.2 Фармакотерапія помірної та тяжкої деменції при ХА

Запитання: Яка фармакотерапія рекомендується для покращення когнітивних та повсякденних функцій при помірній та тяжкій деменції Альцгеймера?

60	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо використовувати мемантин для лікування когнітивних функцій та здатності виконувати повсякденну діяльність при помірній або тяжкій ХА.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: McShane et al. (2019) PMID: 30891742 IQWiG (2011) A10-06	
	91% консенсус	

Мемантин, антагоніст рецепторів NMDA, схвалений у Німеччині для лікування помірної та тяжкої деменції Альцгеймера. Це симптоматична терапія.

У мета-аналізі 3700 людей із помірною та тяжкою деменцією Альцгеймера у 14 дослідженнях було виявлено незначний вплив на когнітивні функції та повсякденні навички (когнітивні здібності: 3,11 бала за батареєю тяжких порушень (Severe Impairment Battery (SIB)) (95% ДІ від 2,42 до 3,92); повсякденні функції: 1,09 балів ADL19 (95% ДІ від 0,62 до 1,64) (Mc Shane та ін., 2019).

IQWiG підтвердив пов'язану з пацієнтом користь мемантину при помірній та тяжкій деменції на когнітивні функції та вказував на користь для повсякденних практичних навичок (IQWiG, 2011).

При порушенні функції нирок дозу необхідно скорегувати відповідно до функції нирок (ЕМА): корекція дози не потрібна пацієнтам із легким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв). Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) доза повинна становити 10 мг на добу. У разі доброї переносимості протягом принаймні 7 днів дозу можна збільшити до 20 мг на добу відповідно до стандартної схеми титрування. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 5–29 мл/хв) доза повинна становити 10 мг на добу.

Клас речовин	Діюча речовина	Початкова доза (на добу)	Збільшення	Максимальна доза (на добу)	Анотація	Побічні ефекти, взаємодія, протипоказання, обстеження
Неконкурентний антагоніст рецепторів NMDA	Мемантин	5 мг таблетки	5 мг на тиждень	20 мг	також доступний як рішення	Перегляньте інструкцію до ЛЗ

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Мемантин має невеликий вплив на когнітивні або повсякденні функції при деменції Альцгеймера середнього та тяжкого ступеня. Мемантин, зазвичай, добре переноситься. Можливі побічні ефекти включають запаморочення, головний біль, запор, підвищення артеріального тиску та сонливість, які зазвичай виникають тимчасово. Ризик заподіяти шкоду дуже низький

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет та родичів. Дослідження мемантину проводилися на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці дослідження не базувалися на біомаркерах і не вимагали доказів патології Альцгеймера. Можна припустити, що люди зі змішаною деменцією та деменцією без ХА також проходили дослідження (приблизно до 20%).

Узгодженість результатів: Послідовність у всіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий ефект.
 Залежність доза-реакція: ні (максимальна доза).
 Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти не хочуть терапії для поліпшення когнітивних і повсякденних функцій

Ресурси

Ліки доступні.

61	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми пропонуємо розглянути можливість застосування донепезилу або трансдермального ривастигміну для лікування когнітивних функцій та повсякденної діяльності при тяжкій стадії ХА.*	
Пізнання, повсякденна діяльність: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Birks et al (2018) PMID: 29923184 Burns et al. (2009) PMID: 19042161 Farlow et al. (2013) PMID: 23924050	
	88% консенсус	

* Лікування являє собою лікування не за призначенням.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ривастигмін у лікарській формі для зовнішнього застосування (трансдермального пластира) в Україні не зареєстрований.

Якщо лікування схваленим препаратом мемантин неможливе або існують значні сумніви щодо ефективності в окремих випадках і є показання до лікування, можна розглянути використання інгібіторів ацетилхолінестерази, які схвалені для легкої та помірної деменції Альцгеймера.

Мета-аналіз 5 РКД за участю 1348 осіб із помірною та тяжкою деменцією Альцгеймера показав значний вплив на когнітивні функції (батарея тяжких порушень (SIB), середня різниця (MD) 5,92, 95% ДІ від 4,53 до 7,31) і з дослідження за участю 733 пацієнтів із повсякденними функціями (Діяльність кооперативного дослідження ХА щодо повсякденного життя при тяжкій ХА (ADCS-ADL-sev), MD 1,03, 95% ДІ від 0,21 до 1,85) (Birks et al., 2018).

РКД трансдермального ривастигміну 4,6 мг/24 години (разова доза без доведеного впливу на когнітивні функції чи повсякденні функції) порівняно з трансдермальним ривастигміном 13,3 мг/24 години за участю 716 осіб із тяжкою формою деменції Альцгеймера показало значну перевагу вищої дози з точки зору пізнання (SIB, середня різниця за методом найменших квадратів: 4,9, 95% ДІ від 2,8 до 7,0; $p < 0,001$) і повсякденних функцій (ADCS-ADL-SIV, середня різниця за методом найменших квадратів: 1,2, 95% ДІ: 0,2 до 2,3, $p = 0,025$) із порівнянню переносимістю (Farlow et al., 2013).

У дослідженні за участю загалом 407 осіб із тяжкою формою деменції Альцгеймера було показано, що галантамін має кращий вплив на когнітивні функції (SIB, середня різниця за методом найменших квадратів 4,36, від 1,3 до 7,5; $p=0,006$). Не було значної різниці у повсякденних функціях (Burns та ін., 2009).

Донепезил також схвалений у США для лікування тяжкої деменції Альцгеймера.

Від доказів до оцінки (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування донепезилом або ривастигміном покращує когнітивні функції та здатність виконувати повсякденні дії від малого до помірного. Побічні ефекти виникають, як правило, дозозалежні та тимчасові.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет про родичів. Дослідження донепезилу та ривастигміну проводилися на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці дослідження не базувалися на біомаркерах і не вимагали доказів патології Альцгеймера. Можна припустити, що люди зі змішаною деменцією та деменцією без ХА також проходили дослідження (приблизно до 20%).

Узгодженість результатів: Послідовність у всіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: ні.

Вплив конфундерів:

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть отримати терапію для поліпшення когнітивних і повсякденних функцій

Ресурси

Ліки доступні. Немає схвалення для показання тяжкої деменції Альцгеймера,

тому це лікування не за призначенням.

4.1.2.3 Комбіновані методи лікування деменції

Запитання: Чи ефективніше поєднання препаратів проти деменції порівняно з монотерапією при лікуванні деменції Альцгеймера?

62	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ⇓⇓ категорично проти (A)	Ми рекомендуємо не використовувати комбіноване лікування інгібіторами ацетилхолінестерази та мемантином для лікування когнітивних функцій і здатності виконувати повсякденну діяльність при деменції Альцгеймера будь-якого ступеня тяжкості.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Tsoi et al. (2019) PMID: 29717478	
	100% (сильний) консенсус	

Монотерапія препаратом проти деменції часто викликає питання, чи досягнеться додатковий терапевтичний ефект комбінацією інгібітора ацетилхолінестерази з мемантином.

У мета-аналізі 13 РКД, які порівнювали лікування інгібітором ацетилхолінестерази, як монотерапії з комбінацією інгібітора ацетилхолінестерази з мемантином та не вдалося продемонструвати суттєву перевагу комбінованої терапії для легкої, помірної, середньої та тяжкої деменції, ні для пізнання, ні для повсякденних функцій (Цой та ін., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Немає користі від комбінованої терапії. Існує підвищений ризик побічних ефектів від комбінованої терапії.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет про родичів. Дослідження проводилися для пацієнтів з клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці дослідження не

базувалися на біомаркерах і не вимагали доказів патології Альцгеймера. Передбачається, що люди зі змішаною деменцією та деменцією без ХА також проходили лікування (приблизно до 20%).
 Узгодженість результатів: непослідовність у різних дослідженнях.
 Точність: помірна.
 Упередженість публікації: невідомо.
 Сила впливу: немає ефекту.
 Залежність доза-реакція: ні.
 Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти не хочуть комбінованої терапії, яка не перевершує монотерапію.

Ресурси

Ліки доступні.

4.1.2.4 Тривалість фармакотерапії проти деменції

Запитання: Як довго повинна проводитися терапія лікарським засобом від деменції?

63	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо тривале застосування інгібіторів ацетилхолінестерази для лікування когнітивних функцій та здатності виконувати повсякденні дії при деменції Альцгеймера, навіть якщо клінічні симптоми погіршуються.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Parsons et al. (2021) PMID: 35608903	
	97% (сильний) консенсус	

Інгібітори ацетилхолінестерази, особливо якщо у пацієнтів спостерігається погіршення під час лікування.

У мета-аналізі 7 РКД припинення лікування із загалом 759 пацієнтів і періодами спостереження від 6 тижнів до 12 місяців спостерігалось погіршення когнітивних функцій у пацієнтів, у яких було припинено прийом інгібіторів ацетилхолінестерази, порівняно з пацієнтами, у яких лікування продовжувалося в короткий період спостереження (SMD 0,42, 95% ДІ: від -0,64 до -0,21; 4

дослідження), протягом середнього періоду спостереження (SMD -0,40, 95% ДІ -0,87 до 0,07; 3 дослідження) та через 12 місяців (-2,09) оцінки стандартизованого тесту міні-психічного статусу (Standardised Mini-Mental State Examination (SMMSE)), 95% ДІ від -3,43 до -0,75; 1 дослідження). Що стосується повсякденних функцій, не було значного ефекту протягом короткого періоду спостереження, ефекту протягом середнього періоду спостереження (SMD -0,38, 95% ДІ від -0,74 до -0,01; 2 дослідження) та ефекту через 12 місяців (MD - 3,38 балів за Брістольською шкалою щоденної активності (BADLS), 95% ДІ від -6,67 до -0,10; одне дослідження) на користь продовження лікування (Parsons et al, 2021).

Це показує, що є докази тривалого лікування деменції Альцгеймера навіть у людей, у яких симптоми погіршуються. В окремих випадках виникає питання про те, коли слід припинити лікування. З цього приводу не можна зробити жодної доказової заяви. Причиною припинення терапії можуть бути нові протипоказання, що виникли. Крім того, під час лікування, часто на дуже запущеній стадії деменції, можуть виникнути сумніви щодо його ефективності та можуть виникнути обставини, які ускладнюють подальше використання, наприклад, відмова від прийому ліків. Фаза дуже тяжкої деменції із значною втратою здатності спілкуватися та з прикутостью до ліжка або повною потребою в догляді також може бути ситуацією, коли терапія проти деменції може бути завершена за спільним рішенням уповноваженої особи або опікуна, родичів особи та лікаря.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Довготривале лікування інгібіторами ацетилхолінестерази покращує ефективність у сфері пізнання та повсякденних функцій порівняно з припиненням терапії. Немає істотного ризику нових побічних ефектів при продовженні терапії порівняно з припиненням. Існує ризик прискореного погіршення симптомів після припинення прийому.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередження: помірний, через показання до припинення.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Повсякденну діяльність фіксували за допомогою анкет та родичів.

Узгодженість результатів: непослідовність у різних дослідженнях.

Точність: помірна.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив спотворюючих факторів: дослідження проводилися на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Альцгеймера. Ці

дослідження не базувалися на біомаркерах і не вимагали доказів патології Альцгеймера. Можна припустити, що люди зі змішаною деменцією та деменцією без ХА також проходили дослідження (приблизно до 20%).

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти захочуть продовжити лікування, якщо припинення пов'язане з ризиком погіршення стану. Є також пацієнти, які бажають припинити прийом.

Ресурси

Ліки доступні.

4.1.2.5 Фармакотерапія судинної деменції

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для покращення когнітивних і повсякденних функцій при судинній деменції?

64	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати високі дози донепезилу, галантаміну або мемантину пацієнтам із судинною деменцією для лікування когнітивних функцій.*	
Пізнання, повсякденна діяльність: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Battle et al. (2021) PMID: 33704781 McShane et al (2019) PMID: 30891742	
	91% консенсус * Лікування являє собою лікування не за призначенням.	

У мета-аналізі 8 досліджень лікування судинної деменції за участю 4373 пацієнтів протягом 24 тижнів донепезил у дозі 5 мг виявив дуже незначний ефект (MD -0,92 точки ADAS-Cog, 95% ДІ: від -1,44 до -0,40) і малий або помірний ефект від донепезилу 10 мг (MD -2,21 балів ADAS-Cog, 95% ДІ -3,07 до -1,35) і галантаміну 24 мг (MD -2,01 балів ADAS-Cog, 95% ДІ від -3,18 до -0,85). Когнітивні функції продемонстровано порівняно з плацебо. Не вдалося продемонструвати суттєвого ефекту лікування ривастигміном на когнітивні функції (Battle et al., 2021).

Описані побічні ефекти були такими, які відомі для груп препаратів (див. спеціалізовану інформацію), хоча частота побічних ефектів при застосуванні 5 мг донепезилу не відрізнялася від такої для плацебо. Спостерігалось збільшення частоти побічних ефектів при застосуванні 10 мг донепезилу (OR:

1,95, 95% ДІ від 1,20 до 3,15). Галантамін також продемонстрував дещо підвищений рівень побічних ефектів порівняно з плацебо (OR: 1,57, 95% ДІ від 1,02 до 2,43) (Battle et al., 2021).

Мета-аналіз 2 досліджень із залученням 750 пацієнтів продемонстрував невеликий або помірний вплив мемантину, порівняно з плацебо, на когнітивні функції при судинній деменції легкого та помірного ступеня (2,15 бала ADAS-Cog, 95% ДІ від 1,05 до 3,25). Порівняно з групою плацебо під час лікування мемантином спостерігалось незначне збільшення частоти запаморочення (6,1% проти 3,9%) і головного болю (5,5% проти 4,3%) (Mc Shane та ін., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування когнітивних функцій при судинній деменції донепезилом (10 мг), галантаміном (24 мг) або мемантином (20 мг) потенційно покращує когнітивні функції. Є ризик побічних ефектів від ліків.

Достовірність доказів

помірний

Ризик упередженості: помірний.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів.

Узгодженість результатів: в основному між дослідженнями.

Точність: помірна судинна деменція має широке визначення та включає різні підгрупи, які можуть по-різному реагувати. Частка людей із нейропатологічно змішаною деменцією (наприклад, додатково з патологією Альцгеймера) невідома.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: від малого до середнього.

Залежність доза-реакція: застосовується.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть отримати ефективне лікування когнітивних функцій

ресурси

Ліки доступні. Немає схвалення для показань, тому це лікування не за призначенням.

4.1.2.6 Гінкго білоба в лікуванні деменції

Запитання: чи є докази ефективності екстрактів гінкго білоба в лікуванні деменції?

Гінкго білоба EGb 761 (екстракт гінкго білоба 761) було перевірено на

ефективність у рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. Популяція дослідження переважно включала змішані групи людей із ХА, змішаною деменцією та судинною деменцією легкого та середнього ступеня тяжкості. Деякі дослідження включали лише людей з додатковими неспсихотичними поведінковими симптомами. Метааналіз 9 досліджень за участю 2561 пацієнта продемонстрував значний вплив на когнітивні функції (стандартне середнє значення: $-2,86$, 95% ДІ від $-3,18$ до $-2,54$) і повсякденні функції (стандартне середнє значення: $-2,54$) у порівнянні до плацебо ($-0,36$, 95% ДІ $-0,44$, $-0,28$). Ефекти були подібними в підгрупі людей з ХА та в підгрупах зі змішаною та судинною деменцією. У групі людей з неспсихотичними нейропсихіатричними симптомами ефект був сильнішим, ніж у загальній групі. Не було підвищеної частоти побічних ефектів (Tan et al., 2015).

Коментар робочої групи: міжнародна непатентована назва лікарського засобу *Ginkgo Biloba EGb 761* - сухий екстракт листя гінкго білоба.

65	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ Слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати Ginkgo Biloba EGb 761 у дозі 240 мг на день для лікування порушень когнітивних функцій та повсякденного функціонування при ХА легкого та помірного ступеня або судинної деменції з неспсихотичними поведінковими симптомами.	
Пізнання, повсякденна діяльність: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Tan et al. (2015) PMID: 25114079 Додаткова довідкова література:, IQWiG (2008) Abschlussbericht A05-19B Kellermann & Kloft (2011) PMID: 21923430	
	97% (сильний) консенсус	

У своєму звіті за 2008 рік IQWiG побачив користь для здатності виконувати повсякденні функції та вказав користь для когнітивних функцій для 240 мг EGb 761 (IQWiG, 2008).

Дослідження, проведені на Ginkgo biloba EGb 761, у більшості випадків мають ширші критерії включення, ніж дослідження інгібіторів ацетилхолінестерази та мемантину, а також використовують інші інструменти для реєстрації кінцевих точок, тому пряме порівняння даних між ними можливе лише для обмеженого обсягу.

У мета-аналізі 18 РКД було досліджено вплив стандартизованих екстрактів листя гінкго білоба (GBE) на параметри гемостазу по відношенню до ризику кровотечі. Порівнюючи середню різницю наприкінці лікування або зміну вихідного значення під час лікування між групами виміру та плацебо, не було виявлено жодних доказів підвищеного ризику кровотечі (Kellermann et al., 2011).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування Ginkgo biloba EGb 761, 240 мг покращує повсякденні функції та когнітивні функції, особливо у людей з деменцією та непсихотичними поведінковими симптомами.

Достовірність доказів Помірна.

Ризик упередженості: помірний.

Опосередкованість: пізнання вимірюється безпосередньо, здатність виконувати повсякденні функції оцінюється опосередковано через звіти родичів.

Узгодженість результатів: результати не є узгодженими в різних дослідженнях.

Точність: низька. У дослідженнях розглядаються різноманітні групи пацієнтів і використовуються когнітивні тести, які не використовуються в інших дослідженнях із подібними групами пацієнтів.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: дози, нижчі за 240 мг, навряд чи будуть ефективними.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть лікування для покращення когнітивних і повсякденних функцій.

Ресурси

Ginkgo biloba EGb 761 доступний. Для цього показання він є частиною каталогу послуг державних медичних страхових компаній. Гінкго білоба EGb 761

4.1.2.7 Фармакотерапія деменції при хворобі Паркінсона

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для покращення когнітивних функцій при хворобі Паркінсона з деменцією?

66	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати ривастигмін у капсулах або пластирах або донепезил для лікування когнітивних функцій при деменції при хворобі Паркінсона.*.	
Пізнання: Високий ⊕⊕⊕⊕	Література: Meng et al. (2019) PMID: 30783428 Додаткова довідкова література:, Emre et al. (2014) PMID: 24434526	
	94% консенсус	

* Капсули ривастигміну схвалені для лікування деменції при хворобі Паркінсона. Донепезил і пластир з ривастигміном не призначені для лікування.

У мета-аналізі 3 досліджень ривастигміну в капсулах із загалом 609 осіб із деменцією Паркінсона було виявлено значну перевагу над плацебо щодо кінцевої точки пізнання, вимірної за допомогою MMSE або MOCA (SMD: 0,45, 95% ДІ: 0,28-0,62). Доза має бути не менше 6 мг на день у вигляді капсули або 9,5 мг на день у вигляді пластиру. Подібний ефект було продемонстровано для донепезилу протягом 5 досліджень або дозувань із загалом 715 пацієнтів (SMD: 0,51, 95% ДІ: 0,36-0,66). Немає доказів ефективності галантаміну або мемантину (Meng et al., 2019). Побічні ефекти залежать від групи речовин (див. інформацію спеціаліста).

У порівняльному відкритому РКД за участю 583 пацієнтів протягом 76 тижнів капсули ривастигміну продемонстрували незначну перевагу щодо когнітивних кінцевих точок порівняно із застосуванням пластиру, тоді як шлунково-кишкові та моторні побічні ефекти були нижчими при застосуванні пластиру (Emre та ін., 2014). Пластир із ривастигміном не схвалений для лікування деменції при хворобі Паркінсона.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування ривастигміном або донепезилом при деменції Паркінсона має симптоматичну користь у сферах пізнання з помірним ефектом.

Побічні ефекти виникають, як правило, дозозалежні та тимчасові. Небезпечні для пацієнтів побічні ефекти у РКД не описані за умови дотримання протипоказань.

Достовірність доказів

Високий

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Дослідження донепезилу та ривастигміну проводилися на пацієнтах із клінічним діагнозом деменція Паркінсона.

Узгодженість результатів: статистична неоднорідність.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: середній ефект.

Залежність доза-реакція: немає.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти бажають терапії для покращення когнітивних функцій

Ресурси

Ліки доступні. Донепезил не схвалений.

4.1.2.8 Фармакотерапія деменції з тільцями Леві

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для покращення когнітивних функцій при деменції з тільцями Леві?

67	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати донепезил для лікування когнітивних функцій при легкій та помірній деменції з тільцями Леві. *	
Пізнання: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Meng et al. (2019) PMID: 30783428	
	97% (сильний) консенсус	

* Це лікування не за призначенням

У випадку легкої та помірної деменції з тільцями Леві донепезил продемонстрував значну перевагу порівняно з плацебо з точки зору когнітивних функцій у 2 дослідженнях із 2 та з 3 різними дозами та загалом у 376 пацієнтів, відповідно, згідно з MMSE та МОСА (стандартний MD: 0,63, 95% ДІ: 0,42-0,84). Немає доказів ефективності ривастигміну, галантаміну або мемантину при порушенні когнітивних функцій при деменції з тільцями Леві (Meng et al., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування донепезилом при деменції з тільцями Леві має симптоматичну користь у сферах пізнання з помірним ефектом.

Побічні ефекти виникають, як правило, дозозалежні та тимчасові. Небезпечні для пацієнтів побічні ефекти в РКД не описані за умови дотримання протипоказань.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів. Дослідження донепезилу проводилися у пацієнтів із клінічним діагнозом деменція з тільцями Леві.

Узгодженість результатів: Послідовність в усіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: середній ефект.

Залежність доза-реакція: ні.

Вплив змішувачів: немає.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти бажають терапії для покращення когнітивних функцій

Ресурси

Доступність ліків. Донепезил не схвалений.

Коментар робочої групи:

Запропоновані наступні клінічні рекомендації щодо фармакологічного лікування деменції з тільцями Леві (DLB):

1 Фармакологічне лікування пацієнтів з DLB

1.1 Когнітивні симптоми:

1.1.1. Запропонуйте донепезил усім людям з DLB.

1.1.2. Якщо донепезил у дозі 10 мг/день не переноситься, розгляньте режим низьких доз (3-5 мг/день).

1.1.3. Розгляньте ривастигмін або мемантин, якщо донепезил протипоказаний або лікування низькими дозами донепезилу не переноситься.

1.1.4. Немає доказів, що підтверджують призначення мемантину та інгібітора ацетилхолінестерази (AChE) разом.

Джерело: Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP. Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. Aging Ment Health. 2023 Feb;27(2):203-216. doi: 10.1080/13607863.2022.2032601. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35109724.

«Konsultationsfassung S3-Leitlinie «Demenzen» Langversion – Stand: 01.09.2023, Version: 4.0» «Довга версія настанови S3 «Деменція» для консультацій – станом на 1 вересня 2023 р., версія: 4.0»

4.1.2.9 Фармакотерапія лобово-скроневої деменції

Запитання: яка фармакотерапія рекомендується для покращення когнітивних функцій при ЛСД?

68	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Не можна рекомендувати фармакологічне лікування для покращення когнітивних функцій при ЛСД.	
	Література: -	
	100% (сильний) консенсус	

Немає досліджень, які б демонстрували ефективність фармакотерапії щодо когнітивних функцій при ЛСД. Неможливо рекомендувати лікування.

4.1.2.10 Фармакотерапія при ЛКР

Запитання: яка фармакотерапія рекомендується для покращення когнітивних функцій при ЛКР?

69	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↓↓ категорично проти (A)	Ми не рекомендуємо лікування інгібіторами ацетилхолінестерази при ЛКР для покращення когнітивних функцій.	
Пізнання: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Russ et al. (2012) PMID: 22972133	
	Сила консенсусу: 94% консенсусу	

70	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Немає доказів ефективності інгібіторів ацетилхолінестерази при ЛКР із біомаркерними ознаками ХА.	
	Література: -	
	100% (сильний) консенсус	

У мета-аналізі 9 досліджень із загальною кількістю 5149 людей з ЛКР не було виявлено переваги інгібіторів ацетилхолінестерази порівняно з плацебо у людей з ЛКР з точки зору когнітивних функцій (Russ et al., 2012).

Немає досліджень інгібіторів ацетилхолінестерази у людей з ЛКР та позитивними біомаркерами до ХА.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

При ЛКР застосування інгібітора ацетилхолінестерази не впливає на когнітивні функції. Є ризик побічних ефектів.

Достовірність доказів

помірний

Ризик упередження: низький.

Опосередкованість: пізнання вимірювалося безпосередньо за допомогою когнітивних тестів.

Узгодженість результатів: Послідовність у всіх дослідженнях.

Точність: висока.

Упередженість публікації: невідомо.

Сила впливу: немає ефекту.

Залежність доза-реакція: ні.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти не хочуть неефективної терапії.

Ресурси

Доступні інгібітори ацетилхолінестерази. Вони не схвалені для лікування ЛКР.

4.2 Лікування психологічних та поведінкових симптомів

З прогресуванням деменції у більшості пацієнтів виникають психологічні та поведінкові симптоми. До них відносяться, наприклад, депресія, тривога та апатія, а також агресивність, психотичні симптоми, розгальмованість або розлади сну. Психологічні та поведінкові симптоми часто призводять до значного стресу для пацієнтів та оточуючих, наприклад, родичів, які про них

підключються. Вони також часто є причиною госпіталізації або поміщення до інтернату.

Психологічні та поведінкові симптоми часто пов'язані з навколишнім середовищем та спілкуванням із пацієнтом. Тому під час консультації потрібно розглянути стратегії спілкування та дизайн середовища, щоб уникнути появи психологічних та поведінкових симптомів. Якщо симптоми все ж з'являються, необхідно спочатку спробувати полегшити симптоми, визначивши причину та адаптувавши спілкування, середовище або, наприклад, певні процеси. Тільки якщо цього недостатньо, потрібно розглядати психофармакологічне лікування. У надзвичайних ситуаціях психофармакологічне лікування може бути призначено першочергово.

4.2.1 Нефармакологічне лікування поведінкових симптомів

4.2.1.1 Депресія

Запитання: які нефармакологічні методи лікування пропонуються для полегшення депресії при деменції?

У мережевому мета-аналізі загалом 213 досліджень та 25177 пацієнтів порівнювали різні методи лікування симптомів депресії у людей з деменцією. Когнітивна стимуляція (середня різниця: -2,93, 95% ДІ: -4,35 - -1,52), масаж та сенсорна терапія (середня різниця: -9,03, 95% ДІ: -12,28 - -5,88), ерготерапія (середня різниця: -2,59) , - 4,70 - -0,40), фізичні вправи в поєднанні із соціальною взаємодією та когнітивною стимуляцією (середня різниця: -12,37, 95% ДІ: -19,01 - -5,36) та ремінісцентна терапія (середня різниця -2,30, 95% ДІ: -3,68 - -0,93) показали перевагу над стандартним лікуванням (Watt et al., 2021).

Інші процедури:

Когнітивна поведінкова терапія

У мета-аналізі 11 РКД із загалом 893 осіб із легкою деменцією, когнітивно-поведінкова терапія показала перевагу над терапією для зменшення ажитації та агресії при деменції (TAU) у зменшенні симптомів депресії з SMD 0,40 (95% ДІ: 0,57-0,23). Дослідження включали періоди спостереження тривалістю до двох років. Для помірних когнітивних порушень ефект не вдалося підтвердити в трьох дослідженнях. У тому ж мета-аналізі підтримуюча терапія чи чисте консультування не показали суттєвого впливу на симптоми депресії в 9 РКВ із загалом 994 пацієнтів порівняно з TAU (SMD 0,05) (Orgeta et al., 2022).

У іншому мета-аналізі когнітивно-поведінкової терапії для лікування депресії при деменції загалом у 37 РКД досліджувалися різні форми застосування. Було показано, що через Інтернет (SMD: -1,3, 95% ДІ: -2,88 - -0,66), по телефону (SMD: -1,29, 95% ДІ: -1,89 - -0,61) та контакт віч-на-віч (SMD: -1,04,

95% ДІ: -2,01 - -0,07) проведена когнітивно-поведінкова терапія привела до порівнянних результатів (Sun et al., 2022).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови в Україні не застосовується терапія ТАУ-стратегій для зменшення ажитації та агресії при деменції.

Танцювальна терапія

У мета-аналізі танцювальної терапії деменції для зменшення депресії протягом загалом 5 РКД із 458 пацієнтами танцювальна терапія була кращою порівняно з контрольними умовами наприкінці лікування без тривалого ефекту після закінчення терапії (SMD: -0,42, 95% ДІ: -0,60 – -0,23) (Wang et al., 2022).

Музикотерапія

У мета-аналізі 11 досліджень за участю 503 пацієнтів із різним ступенем деменції, які проживали в установах догляду, музична терапія в індивідуальних і групових умовах з активними та пасивними компонентами показала зменшення симптомів депресії порівняно з терапією ТАУ (SMD -0,27, 95% ДІ: - 0,45 – -0,09) (van der Steen et al., 2018).

Терапія на основі уважності

У мета-аналізі 11 РКД щодо терапії на основі уважності для лікування симптомів депресії у людей з деменцією не було виявлено жодного ефекту від втручання порівняно з контрольним втручанням (Han, 2022).

71	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо пропонувати фізичні вправи в поєднанні із соціальною взаємодією та когнітивною стимуляцією, бажано в групах, для лікування симптомів депресії при деменції.	
депресія: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Orgeta et al. (2022) PMID: 35466396 Додаткова довідкова література: Sun et al. (2022)	
	100% (сильний) консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)
Користь/Шкода

Покращення симптомів депресії є перевагою. Фізичні вправи та соціальні контакти можуть мати переваги, окрім покращення симптомів депресії. Відсутній відповідний ризик пошкодження.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: невідомо.

Вплив змішувачів: невідомо

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася.

Мотивація до участі у фізичній активності може бути обмеженою.

Ресурси

В принципі, є відповідні групові пропозиції, але не завжди вказується наявність. Групи можуть бути запропоновані або організовані у різних налаштуваннях.

72	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо пропонувати когнітивно-поведінкову терапію як психотерапевтичну процедуру при лікуванні симптомів депресії при легкій деменції.	
депресія: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Orgeta et al. (2022) PMID: 35466396	
	83% консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Покращення симптомів депресії є перевагою. Ймовірно, немає істотного ризику шкоди.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий.

Залежність доза-реакція: невідомо.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася. В окремих випадках мотивація до участі в когнітивно-поведінковій терапії може бути обмеженою.

Ресурси

Когнітивно-поведінкова терапія деменції майже не пропонується у догляді.

73	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо пропонувати когнітивну стимуляцію або ремінісцентну терапію або трудотерапію для лікування симптомів депресії при деменції.	
депресія: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Watt et al. (2021) PMID: 33762262	
	100% (сильний) консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Поліпшення симптомів депресії є перевагою. Когнітивна стимуляція або ремінісцентна терапія або трудотерапія можуть мати переваги, окрім покращення симптомів депресії. Відсутній відповідний ризик пошкодження.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.
 Упередженість публікації: невідомо.
 Розмір ефекту: малий.
 Залежність доза-реакція: невідомо.
 Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася. Мотивація брати участь у когнітивній стимуляції, ремінісцентній терапії чи ерготерапії присутня в більшості випадків, але в окремих випадках може не бути.

Ресурси

В принципі, є відповідні професійні пропозиції, але доступність зазвичай обмежена, особливо в амбулаторній частині.

74	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо пропонувати музикотерапію або танцювальну терапію для лікування симптомів депресії при деменції.	
депресія: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Van der Steen et al. (2018) PMID: 30033623 Wang et al. (2022) PMID: 35069306	
	100% (сильний) консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Полегшення симптомів депресії є перевагою. Музикотерапія або танцювальна терапія можуть мати переваги окрім покращення симптомів депресії. Відсутній відповідний ризик пошкодження.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий.
Залежність доза-реакція: невідомо.
Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася. В окремих випадках мотивація до участі в танцювальній або музичній терапії може бути обмежена.

Ресурси

В принципі, є відповідні професійні пропозиції, але доступність, зазвичай, дуже обмежена.

4.2.1.2 Страх

Запитання: які нефармакологічні методи лікування пропонуються для полегшення симптомів тривоги при деменції?

Когнітивна поведінкова терапія

У мета-аналізі психотерапії для лікування симптомів тривоги при деменції та ЛКР не було доказів ефективності когнітивно-поведінкової терапії в 3 РКВ із загальною 143 осіб (SMD -0,03, 95% ДІ: -0,36- 0,30). Також немає доказів ефективності підтримуючих процедур (Orgeta та ін., 2022).

Музикотерапія та підходи до активації

Метааналіз 13 досліджень немедикаментозного лікування симптомів тривоги у людей з деменцією в закладах догляду, які в основному включали музичну терапію та підходи до активації, не виявив доказів ефективності (Brown Wilson та ін., 2019).

Терапія на основі уважності

У мета-аналізі 11 РКД щодо терапії на основі уважності для лікування симптомів депресії у людей з деменцією не було виявлено жодного ефекту від втручання порівняно з контрольним втручанням (Han, 2022).

Не можна запропонувати специфічну немедикаментозну терапію для лікування симптомів тривоги при деменції.

4.2.1.3 Галюцинації

Запитання: які немедикаментозні методи лікування пропонуються для полегшення галюцинацій при деменції?

Не знайдено наукових джерел з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для зменшення галюцинацій при деменції.

4.2.1.4 Психоз

Запитання: які нефармакологічні методи лікування пропонуються для полегшення психозу (маячіння) при деменції?

Не знайдено наукових джерел з достатньою якістю доказів щодо немедикаментозних методів лікування психозу (маячіння).

4.2.1.5 Ажитация/агресія

Запитання: які немедикаментозні методи лікування підходять для зменшення ажитации та агресії при деменції?

75	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо використовувати особистісно орієнтовану активацію або музикотерапію чи навички тактильної взаємодії для збудженої поведінки.	
Ажитация: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Leng et al. (2020) PMID: 31862527 Möhler et al. (2023) PMID: 29438597 Watt et al. (2019) PMID: 31610547 Додаткова довідкова література: Ball et al. (2020) PMID: 32813272 Fong et al. (2023) PMID: 36924042 Lai et al. (2019) PMID: 31763689	
	89% консенсус	

Ажитация, як спонукальна, неспокійна поведінка та агресія часто вивчаються разом у клінічних дослідженнях, але оцінюються окремо.

У систематичному огляді та мережевому мета-аналізі 148 РКД із вибіркою 21686 осіб із деменцією було продемонстровано перевагу міждисциплінарної допомоги (SMD: -0,5, 95% ДІ: -0,99 - -0,01), масажу та сенсорної терапії (SMD: -0,75, 95% ДІ: -1,12 - -0,38), а також музика з масажем і сенсорною терапією (SMD: -0,91, 95% ДІ: -1,75 - -0,07) проти TAU-стратегій у лікуванні збудженої поведінки (Watt et al. ін., 2019).

У мережевому мета-аналізі нефармакологічних втручань для лікування збудження або ажитованої поведінки при деменції з 65 РКД з використанням 11 різних методів було показано, що особистісно орієнтована активація, терапія за допомогою тварин і масаж перевершують контрольний стан або інші втручання. (Ленг та ін., 2020).

Особистісно орієнтована активація

У мета-аналізі 7 досліджень 485 осіб із деменцією в закладах догляду особистісно орієнтована програма активації показала перевагу у зниженні збудженої поведінки порівняно з ТАУ або активним контролем (SMD: -0,26, 95% ДІ: - 0,53 - 0,01) (Möhler et al., 2023)

Терапія за допомогою тварин

В огляді 3 РКД із вибіркою 143 пацієнтів із деменцією не вдалося продемонструвати жодних доказів ефективності порівняно з контролем щодо збудження (SMD: -0,39, 95% ДІ: -0,89 - 0,10) (Lai et al., 2019).).

Світлолікування

Мета-аналіз 11 РКД не показав впливу світлової терапії на збуджену поведінку людей із деменцією (Fong та ін., 2023).

Ароматерапія

Огляд 5 досліджень ароматерапії деменції не показав доказів ефективності при збудженій поведінці (Ball et al., 2020).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Поліпшення збудженої поведінки є перевагою. Ймовірно, немає відповідного ризику заподіяння шкоди при згаданих втручаннях.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання збудженої поведінки.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: від малого до середнього.

Залежність доза-реакція: невідомо.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти прагнуть полегшення симптомів збудження. В окремих випадках згадані методи лікування можуть бути відхилені.

Ресурси

Зазначені методи лікування є загальноприйнятими. Їх має виконувати навчений персонал, що обмежує доступність.

Коментар робочої групи: терапія з тваринами не є загальноприйнятою для лікування пацієнтів з деменцією в Україні.

4.2.1.6 Апатія

Запитання: які немедикаментозні методи лікування пропонуються для зменшення апатії при деменції Альцгеймера?

Не знайдено даних літератури з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для зменшення апатії.

4.2.1.7 Неадекватна поведінка/розгальмування

Запитання: яка нефармакологічна терапія пропонується для покращення неадекватної поведінки/розгальмування при деменції Альцгеймера?

Не знайдено даних літератури з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічних методів лікування для покращення неадекватної поведінки/розгальмування.

4.2.1.8 Розлади сну

Запитання: яка нефармакологічна терапія пропонується для поліпшення розладів сну та порушення ритму день/ніч при деменції Альцгеймера?

Мета-аналіз 4 досліджень із загалом 242 осіб із деменцією, які отримували світлотерапію, показав значне зниження частоти пробуджень вночі (SMD: -0,31, 95% ДІ: від -0,56 до -0,05), на інші параметри сну не було впливу (Fong et al., 2023).

Подальший мета-аналіз 18 РКД також показав значне зниження частоти пробудження ($p = 0,04$) завдяки світлотерапії. Крім того, спостерігався позитивний вплив на якість сну ($p = 0,01$) та збільшення глибини сну ($p = 0,01$) з малим і середнім розміром ефекту. Докази описуються, як загалом слабкі ($g = 0,26-0,43$) (Tan et al., 2022).

Інший мета-аналіз 11 досліджень світлотерапії деменції не виявив суттєвого впливу на циркадіанну активність, вимірювану актіметрами, а також не виявив впливу на такі параметри сну, як загальний час сну, ефективність сну, латентність початку сну або частота пробудження (Canazei et al., 2022).

Через неоднорідність даних неможливо дати рекомендації щодо світлотерапії чи інших немедикаментозних процедур для лікування розладів сну при деменції.

4.2.1.9 Блукання

Запитання: яка немедикаментозна терапія пропонується для полегшення блукання при деменції Альцгеймера?

Блукання розуміють, як неспокійну ходьбу протягом тривалого періоду часу при деменції.

Не знайдено жодної літератури з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для покращення блукання.

4.2.1.10 Фольклоризації, вигуки

Запитання: яка немедикаментозна терапія пропонується для покращення вокалізації/дзвінків при деменції Альцгеймера?

Не було знайдено жодної літератури з достатньою якістю доказів щодо немедикаментозних методів лікування для покращення вокалізації та дзвінків.

4.2.1.11 Захисна поведінка

Запитання: яка нефармакологічна терапія пропонується для покращення оборонної поведінки при деменції Альцгеймера?

Не знайдено жодної літератури з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для покращення оборонної поведінки.

4.2.1.12 Прийом їжі

Запитання: яка немедикаментозна терапія пропонується для покращення споживання їжі при деменції Альцгеймера?

Не знайдено жодної літератури з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для покращення споживання їжі.

4.2.1.13 Нефармакологічна терапія поведінкових симптомів ЛКР

Питання: які нефармакологічні методи лікування пропонуються для полегшення депресії чи розладу настрою в умовах ЛКР?

76	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо пропонувати фізичну активацію та/або когнітивні тренування щодо симптомів депресії при ЛКР.	
депресія: Помірний ⊕⊕⊖⊖	Література: Ahn & Kim (2023) PMID: 36436448 Wang et al. (2022) PMID: 35069306 Xu et al. (2022) PMID: 34841997	
	100% (сильний) консенсус	

77	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо запропонувати танцювальну терапію для лікування симптомів депресії при ЛКР.	
депресія: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Wang et al. (2022) PMID: 35069306	
	89% консенсус	

Мета-аналіз 7 РКД щодо фізичної активності при ЛКР показав покращення симптомів депресії (SMD: -0,38, 95% ДІ: -0,63 – -0,12) (Ahn & Kim, 2023).

У мережевому мета-аналізі 22 РКД методи, засновані на когнітивних функціях (SMD=-0,25, 95% ДІ: -0,46 - -0,04) та фізичній активності (SMD=-0,33, 95% ДІ: -0,56 – -0,10) показали значний вплив на зменшення симптомів депресії при ЛКР (Xu et al., 2022).

Мета-аналіз танцювальної терапії у 3 дослідженнях із загалом 210 особами з ЛКР показав значне зменшення симптомів депресії (d=-0,31, 95% ДІ: -0,63 – -0,01) (Wang et al., 2022).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE): фізична активація, когнітивне навчання

Користь/Шкода

Покращення симптомів депресії є перевагою. Вправи та когнітивні тренування можуть мати переваги, окрім покращення симптомів депресії. Відсутній

відповідний ризик пошкодження.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередження: від середнього до високого.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: від малого до середнього.

Залежність доза-реакція: невідомо.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася. Мотивація до участі у фізичній активності або когнітивному тренуванні може бути обмеженою.

Ресурси

В принципі, є відповідні групові пропозиції, але не завжди вказується наявність. Групи можуть бути запропоновані або організовані в різних налаштуваннях. І те, і інше також можна здійснити без професійного керівництва.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE): танцювальна терапія

Користь/Шкода

Покращення симптомів депресії є перевагою. Немає істотного ризику шкоди від танцювальної терапії.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередження: високий.

Непрямість: пряме вимірювання депресії.

Послідовність результатів: Непослідовність також залежить від конкретного втручання та характеристик пацієнта.

Точність: помірна, кілька досліджень із невеликою кількістю пацієнтів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: від малого до середнього.

Залежність доза-реакція: невідомо.

Вплив змішувачів: невідомо.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть, щоб їхня депресія покращилася. Мотивація брати участь у танцювальній терапії може бути обмеженою.

Ресурси

В принципі, є відповідні групові пропозиції. Однак доступність для людей з легкими когнітивними порушеннями дуже обмежена.

Запитання: які немедикаментозні методи лікування пропонуються для зменшення тривоги при ЛКР?

Не знайдено жодної інформації з достатньою якістю доказів щодо немедикаментозних методів лікування для зменшення тривоги при ЛКР.

Запитання: які нефармакологічні методи лікування пропонуються для зменшення апатії при ЛКР?

Не знайдено жодної інформації з достатньою якістю доказів щодо нефармакологічної терапії для зменшення апатії.

4.2.2 Застосування технічних засобів/девайсів

Запитання: чи ефективні системи технічної підтримки (наприклад, роботи, датчики) у покращенні психологічних і поведінкових симптомів деменції?

78	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Немає достатніх доказів ефективності систем технічної підтримки в лікуванні психологічних і поведінкових симптомів деменції.	
	Література: IQWiG (2021) V20-03B	
	100% (сильний) консенсус	

Системи технічної підтримки (наприклад, роботи, датчики) все частіше пропонуються для догляду за людьми з деменцією. IQWiG було доручено зібрати й оцінити докази ефективності систем технічної підтримки щодо психологічних та поведінкових симптомів.

[IQWiG Evidence Report № 1036 \(Призначення: V20-03B\) - Системи технічної підтримки, повний звіт див. PDF у додатку](#)

Запитання

Представлення доказів щодо ефектів систем технічної підтримки, націлених на поведінкові та психологічні аспекти деменції, порівняно зі стандартною терапією для людей із легкою та тяжкою деменцією.

Методи

Профілі доказів були розроблені відповідно до класифікації оцінки, розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) [3] для звітів про докази, які будуть підготовлені відповідно до замовлення. Дотримувалися методологічних специфікацій GRADE або вони були визначені на основі загальних методів IQWiG [4].

Критерії включення досліджень

Населення

Дослідження за участю людей із легкою та тяжкою деменцією будь-якої етіології були включені до представлення доказів.

Тестове та порівняльне втручання

Втручання, яке було перевірено, — це системи технічної підтримки, спрямовані на поведінкові та психологічні аспекти деменції. Це, зокрема, включає такі втручання:

- віртуальні супутники (VIBE) і навігаційна допомога
- роботи для лікування та догляду (наприклад, Robbe Paro)
- роботи підтримки (наприклад, CompanionAble, Car-O-Bot)
- сенсорне виявлення на тілі (наприклад, розумні пристрої для носіння)

Системи технічної підтримки, спрямовані виключно на покращення пізнання, були виключені. Стандартну терапію вважали втручанням порівняння

Кінцеві точки

Доказова база для використання систем технічної підтримки була представлена на основі кінцевих точок, які були визначені настановною групою та віднесені до категорії «критичні для прийняття рішення» з точки зору їх важливості для людей з деменцією:

- Депресія
- Страх
- Апатія
- Агітація/агресія
- Розлади сну (нічний неспокій/порушення ритму сну та неспання)
- Апетит
- Вечірнє неспокій (блукання).

Види досліджень

Для підготовки звіту про докази, для відповіді на запитання було враховано наступні докази. РКД, якщо вони проводяться методологічно адекватним чином і відповідають відповідному питанню, підлягають найнижчому ступеню невизначеності щодо результатів. Таким чином, вони забезпечують найбільш надійні результати для надання доказів медичного втручання.

Тривалість навчання

Планувалося включити дослідження з періодом спостереження щонайменше 4 тижні після закінчення втручання. Проте втручання, які демонструють негайний ефект під час їх застосування, також видаються актуальними для догляду за людьми з деменцією. Тому також були включені дослідження без періоду спостереження щонайменше 4 тижні.

Мова публікації

Публікація мала бути написана німецькою чи англійською мовами.

Період видання

Дослідження з датою публікації з 2010 року були включені до представлення доказів.

Класифікація сукупності результатів дослідження

Майже усі дослідження вивчали вплив роботів-доглядальників, лише 1 дослідження вивчало вплив системи моніторингу сну. Інші системи технічної підтримки, такі як В. Роботи VIBE та навігаційної допомоги або підтримки (див. Розділ 4.1.2), досліджень не виявлено.

На відміну від початкового плану, також були включені дослідження без періоду спостереження щонайменше 4 тижні (див. Розділ 4.1.5), оскільки втручання, які показують ефект відразу після закінчення втручання, також видаються актуальними для догляд за людьми з деменцією. Таким чином, результати були доступні для 2 різних моментів часу: після закінчення втручання та під час подальшого спостереження.

Результат представлення доказів для порівняння роботів-доглядальників і стандартної терапії

Були доступні результати кількох досліджень щодо результатів депресії та збудження/агресії. Об'єднані оцінки ефекту не були статистично значущими на звичайному рівні значущості. Беручи до уваги якість доказів, при перегляді даних (на лісовій ділянці) помітних змін не видно.

Результати одного дослідження були доступні для кожного з результатів тривожності та апатії. Оцінки ефекту не були статистично значущими на звичайному рівні значущості. Беручи до уваги якість доказів, при перегляді даних не видно помітних змін.

Були доступні результати 2 досліджень для результату «порушення сну». Результати не можна було узагальнити метааналітично, оскільки у цих дослідженнях повідомлялося про різні операції. Хоча більшість результатів

вказували в одному напрямку (на користь тестового втручання; виняток – тривалість сну), не усі результати були статистично значущими – як після закінчення втручання, так і під час подальшого спостереження. Крім того, у деяких випадках клінічна значущість статистично значущих результатів виявляється сумнівною. Наприклад, рівні ефективності сну в обох групах, як до так і після втручання були в діапазоні, який Національний фонд сну вважає ні явно достатнім, ні явно недостатнім [21,33], тоді як час нічної фізичної активності змінювався залежно від Грант робіт обмежено зменшено на 0,19 години (еквівалентно приблизно 11 хвилинам). Беручи до уваги якість доказів, при перегляді даних не видно помітних змін.

Результат представлення доказів для порівняння системи моніторингу сну та системи без моніторингу сну

Для кінцевого результату «розлади сну» було отримано 1 результат 1 дослідження після завершення втручання для операційної частоти виходу з ліжка вночі. Оцінка ефекту не була статистично значущою на звичайному рівні значущості. Беручи до уваги якість доказів, при перегляді даних не видно помітних змін.

Порівняння з іншими систематичними оглядами

Було визначено тринадцять систематичних оглядів (див. Розділ 8.1). Жоден із цих систематичних оглядів не використовував методологію GRADE. У систематичних оглядах, які вивчали порівняння робіт-доглядальників і стандартної терапії, є результати — як і в цьому звіті про докази — щодо наслідків депресії та збудження/агресії, але не щодо наслідків апетиту та блукання. На відміну від цього звіту про докази, немає результатів щодо тривоги, апатії та розладів сну. Крім того, в систематичних оглядах немає аналізу часу спостереження.

Дослідницькі потреби

Відсутність досліджень щодо інших систем технічної підтримки, таких як В. VIBE та навігаційні допоміжні або підтримуючі роботи, відсутність (придатних для використання) результатів щодо кінцевих точок апетиту та блукання, а також низька якість доказів щодо кінцевих точок тривоги, апатії та розладів сну вказують на необхідність майбутніх досліджень. (IQWiG, 2021, V20-03B)

4.2.3 Медикаментозне лікування поведінкових симптомів

Застосування психотропних препаратів слід розглядати, коли нефармакологічні втручання неефективні або не можуть бути реалізовані. У надзвичайних ситуаціях можна розглянути пряме психофармакологічне лікування.

При лікуванні антидепресантами слід стежити за тим, щоб препарати не мали антихолінергічних побічних ефектів. Крім того, слід уникати

антидепресантів, які підвищують ризик падінь. Слід звернути увагу на специфічні протипоказання для окремих препаратів, у тому числі в контексті поліпрагмазії та мультиморбідності. Якщо антидепресанти ефективні, їх можна застосовувати довгостроково, аналогічно лікуванню депресії, незалежно від деменції.

До нейролептиків застосовуються такі ж критерії відбору, як і до антидепресантів. Антипсихотики також пов'язані з підвищеним ризиком цереброваскулярних інцидентів і смертності, а також негативним впливом на когнітивні функції. Тому їх використання має бути обмежене в часі. Слід здійснювати регулярні спроби зняття, наприклад щомісяця.

Ризики антипсихотичних засобів при деменції

Ризик цереброваскулярних подій (ЦВП): У систематичному огляді Hsu et al. (2017), повідомлялося про значне підвищення ризику ЦВП при лікуванні антипсихотичними засобами першого покоління (OR 1,49; 95% ДІ 1,24-1,77). Збільшення ризику через антипсихотики другого покоління (OR 1,31; 95% ДІ 0,74-2,30) було незначним. Застосування антипсихотичних засобів у людей з деменцією також було пов'язане зі значним ризиком ЦВП (OR 1,17; 95% ДІ 1,08-1,26). Слід зазначити, що через різні профілі дії атипсових антипсихотичних засобів сумісний розгляд побічних ефектів не дозволяє зробити прямі висновки про побічні ефекти окремих препаратів.

Ризик смертності: У роботі Maust et al. (2021), згідно з даними Medicare, люди, які отримували галоперидол, мали підвищення ризику смерті на 3,8% порівняно з контрольною групою (95% ДІ, 1,0%-6,6%; $P < .01$) з кількістю, що необхідна для заподіяння шкоди (NNH) з 26 (95% ДІ, 15-99); потім рисперидон 3,7% (95% ДІ, 2,2%-5,3%; $P < 0,01$) і NNH 27 (95% ДІ, 19-46); оланзапін 2,5% (95% ДІ, 0,3%-4,7%; $P = 0,02$) з NNH 40 (95% ДІ, 21-312); та кветіапін 2,0% (95% ДІ, 0,7%-3,3%; $P < 0,01$) з NNH 50 (95% ДІ, 30-150). У групі атипсових антипсихотичних засобів (оланзапін, кветіапін і рисперидон) спостерігалось дозозалежне підвищення ризику смертності з вищим показником смертності на 3,5% (95% ДІ, 0,5%-6,5%; $P = 0,02$) у підгрупі з високою дозою порівняно з групою низьких доз. У прямому порівнянні з кветіапіном ризик смертності з поправкою на дозу був нижчим як для рисперидону (1,7%; 95% ДІ, 0,6%-2,8%; $P = 0,003$), так і для оланзапіну (1,5%; 95% ДІ, 0,02% -3,0%; $P = 0,047$).

Ризик сонливості: типові нейролептики (Mühlbauer та ін., 2021) можуть збільшити ризик сонливості та пов'язаних з нею ризиків у людей похилого віку (співвідношення ризиків (BP) 2,62, 95% ДІ від 1,51 до 4,56, 3 дослідження, $n = 466$), а також екстрапірамідних симптомів (OR 2,26, 95% ДІ від 1,58 до 3,23, 3 дослідження, $n = 467$). Атипсові антипсихотики також підвищують ризик сонливості (OR 1,93, 95% ДІ від 1,57 до 2,39, 13 досліджень, $n = 3878$; висока достовірність доказів), а також пов'язані з підвищеним ризиком

екстрапірамідних симптомів (ОР 1,39, 95% ДІ 1,14). до 1,68, 15 досліджень, n = 4180; помірна впевненість). Слід зазначити, що через різні профілі дії атипичних антипсихотичних засобів сумісний розгляд побічних ефектів не дозволяє зробити прямі висновки про побічні ефекти окремих препаратів.

Подальші ризики: нещодавній огляд також вказав на підвищений ризик пневмонії та тромбозу, а також розладів ходи при антипсихотичній терапії при деменції (Rogowska та ін., 2022).

Постраждала особа та особа, яка її законно представляє, повинні бути проінформовані про можливі побічні ефекти.

4.2.3.1 Депресія

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для поліпшення депресії при деменції Альцгеймера?

79	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати міртазапін або сертралін для лікування депресії при деменції Альцгеймера.	
депресія: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: He et al. (2021) PMID: 34238048 Додаткова довідкова література: NVL Depression (BÄK, KBV, AWMF, 2022) Tible et al. (2017) PMID: 28781611	
	95% консенсус	

У систематичному огляді з мережевим мета-аналізом, який включав загалом 25 досліджень, було оцінено 14 різних антидепресантів (див. рис. 2; He et al., 2021). Кінцевими точками були ефективність, виміряна за шкалами депресії (середня зміна показника депресії від базової лінії до кінцевої точки дослідження) і безпека (кількість побічних подій), а також вплив на когнітивні функції, виміряний за допомогою MMSE. Площа під кумулятивною ранговою кривою була використана для оцінки ймовірності рангу для різних препаратів.

Порівняно з плацебо, лише міртазапін (SMD: -1,94; 95% ДІ від -3,53 до -0,36; p<0,05) і сертралін (SMD, -1,16; 95% ДІ, -2,17 до -0,15; p<0,05) мали значно кращий ефект порівняно з плацебо.

Не було суттєвої різниці між досліджуваними антидепресантами та плацебо щодо впливу на когнітивні функції.

Кломіпрамін підвищував ризик побічних ефектів порівняно з плацебо (співвідношення шансів: 3,01; 95% ДІ, 1,45–4,57; $p < 0,05$). Трициклічні антидепресанти загалом, венлафаксин і пароксетин демонструють несприятливі профілі безпеки (He et al., 2021).

Більшість досліджень мали невеликі розміри вибірки. Загалом, кількість досліджень щодо ефективності медикаментозного лікування антидепресантами у людей з деменцією та супутньою депресією обмежена. Є потреба у дослідженні.

Тривалість лікування базується на рекомендаціях NVL Depression (BÄK, KBV, AWMF, 2022).

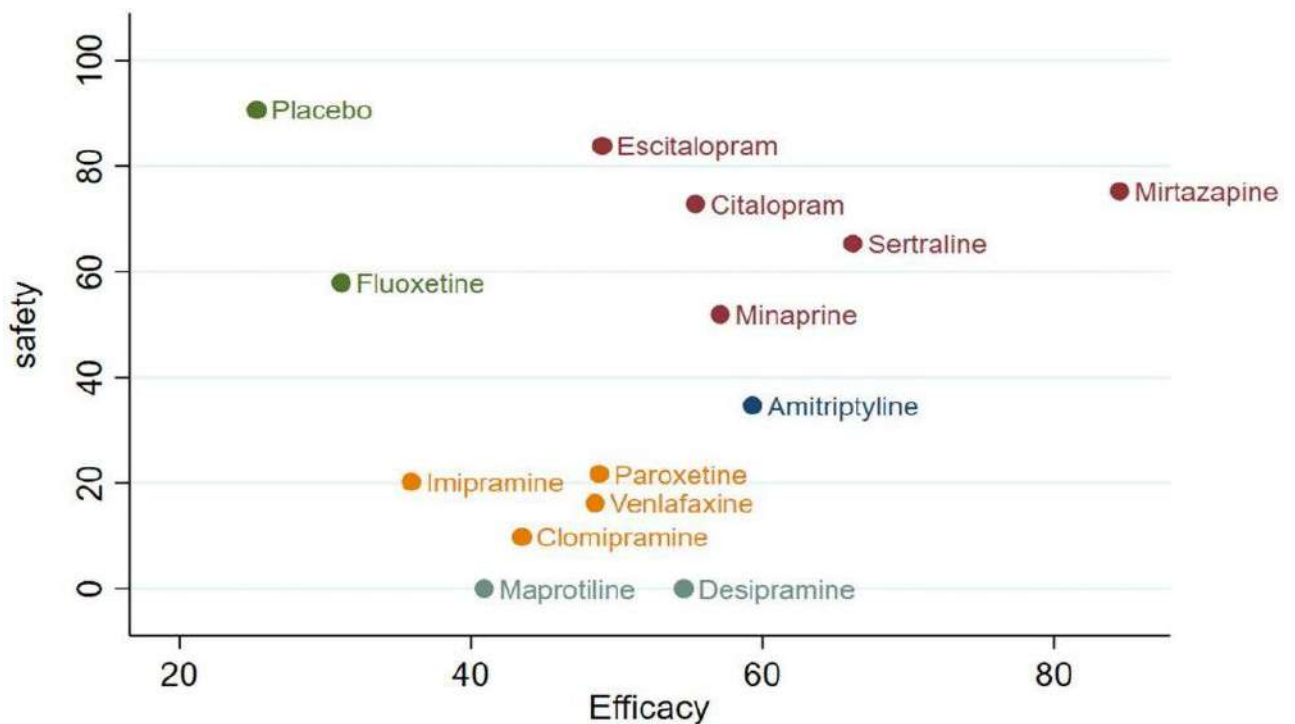


Рисунок 1: Площа під кумулятивними рейтинговими кривими (SUCRA) значень ефективності та безпеки.

Кожен колір представляє групу процедур, які належать до одного кластеру. Лікування, яке зазначено у верхньому правому куті, є більш ефективним і має менше побічних ефектів, ніж інші методи лікування (He et al., 2021).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування депресії приносить користь постраждалій людині. Поширеними побічними ефектами міртазапіну є сонливість, седація, збільшення ваги, підвищений апетит, запаморочення, втома. Поширеними побічними ефектами сертраліну є: безсоння, запаморочення, головний біль, сонливість, нудота, діарея, сухість у роті, порушення еякуляції, втома. Якщо критерії виключення

дотримані, ризики небезпечних побічних ефектів відсутні.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередженості: помірний.

Непрямість: симптоми депресії вимірюються безпосередньо у дослідженнях плацебо. Порівняння між різними антидепресантами, зазвичай, здійснюється не шляхом прямого порівняння, а скоріше опосередковано за допомогою мережевого мета-аналізу.

Узгодженість результатів: низька узгодженість між дослідженнями.

Точність: низька кількість пацієнтів у багатьох дослідженнях (≤ 60 пацієнтів у 13 із 27); Тривалість досліджень: 19/27 досліджень < 8 тижнів.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: не показано.

Вплив змішувачів: супутні захворювання.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти хочуть лікуватися від депресії. У той же час іноді виникають застереження щодо психофармакологічного лікування. Слід зазначити, що переносимість згаданих препаратів загалом добра, що немає можливості для розвитку залежності та що не слід очікувати погіршення когнітивних функцій.

Ресурси

Ліки доступні в Німеччині та дозволені для лікування депресивного епізоду.

4.2.3.3 Страх

Запитання: Яка фармакотерапія пропонується для поліпшення тривожного розладу при деменції Альцгеймера?

80	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування тривоги та тривожних розладів у пацієнтів із деменцією не можна надати жодних рекомендацій щодо медикаментозного лікування, підкріплених високоякісними доказами.	
	Додаткова довідкова література: Bandelow et al. (2021)	
	100% (сильний) консенсус	

Симптоми тривоги, такі як внутрішня напруга, страхи та нервозність, є поширеними при деменції. Вони часто виникають разом із симптомами депресії. Страх може лежати в основі таких поведінкових симптомів, як збудження або агресія. Немає РКД для деменції з симптомами тривоги як основною кінцевою точкою.

Незалежно від деменції, Керівництво S3 щодо тривожних розладів містить рекомендації щодо лікування генералізованого тривожного розладу. До них належать есциталопрам (рекомендація А), пароксетин (рекомендація А), венлафаксин (рекомендація А), дулоксетин (рекомендація А), прегабалін (рекомендація В) і опіпрамол (рекомендація 0) і буспірон (рекомендація 0) (Bandelow et al., 2021). Якщо розглядати ці ліки, слід враховувати потенційні побічні ефекти, характерні для деменції, і необхідне коригування дозування. Слід уникати застосування бензодіазепінів через можливість розвитку залежності з ризиком абстинентного маячіння, погіршенням когнітивних функцій і ризиком падінь. Якщо застосування все ж необхідне в окремому випадку, слід застосовувати найменшу можливу дозу бензодіазепіну короткої дії протягом короткого періоду лікування.

4.2.3.4 Психотичні симптоми (маячіння, галюцинації)

Запитання: яка фармакотерапія підходить для лікування психотичних симптомів (маячіння, галюцинацій) при деменції?

81	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (В)	Якщо при деменції необхідно лікувати психотичні симптоми (маячіння, галюцинації) за допомогою ліків, ми пропонуємо використовувати рисперидон, як засіб першого вибору або галоперидол, як засіб другого вибору протягом обмеженого періоду часу та в мінімально можливих дозах*.	
Психоз: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Mühlbauer et al. (2021) PMID: 34918337 Додаткова довідкова література: Maust et al. (2015) PMID: 25786075 Maust et al. (2021) PMID: 33687462 Rogowska et al. (2022) PMID: 36513918 Tsu et al. (2017) PMID: 28431909	
	100% (сильний) консенсус	

* Рисперидон при ХА застосовується у випадку неефективності нефармакологічних методів лікування та/або при існуванні ризику загрози собі або іншим

Психотичні симптоми в сенсі маячіння або галюцинацій можуть виникати на усіх стадіях деменції. Вони не є самі по собі показами до фармакологічного лікування, лише у випадку, якщо на постраждалих або навколишнє середовище негативно впливають ефекти, викликані психотичними симптомами. У цьому випадку також необхідно з'ясувати, чи можуть нефармакологічні заходи та освіта покращити ситуацію. Якщо все ще є показання до лікування, можна використовувати антипсихотики. Однак, через профіль побічних ефектів цієї групи медикаментів, завжди слід прагнути до найменшої ефективної дози та короткої тривалості лікування. Необхідно забезпечити ретельний моніторинг і спроби припинити прийом препарату через регулярні проміжки часу (наприклад, щомісяця).

У Кокранівському мета-аналізі 2021 року (Mühlbauer та ін., 2021) типові та атипові антипсихотики досліджувалися стосовно їх ефективності щодо психотичних симптомів.

Існують докази ефективності галоперидолу порівняно з плацебо у зменшенні психотичних симптомів за кількісними шкалами (SMD -0,29, 95% ДІ -0,55 до -0,03, 2 дослідження, $n = 240$; низька достовірність доказів). Аналіз респондентів був незначним (1,31, 95% ДІ: 0,90-1,92).

Для атипових антипсихотичних препаратів спостерігався значний вплив на психотичні симптоми порівняно з плацебо за кількісними кінцевими точками (SMD -0,11, 95% ДІ від -0,18 до -0,03, 12 досліджень, $n = 3364$) і в аналізі відповіді (1,13, 95% ДІ: 1.03-1.23).

За кількісними шкалами лише рисперидон продемонстрував ефект, що межує зі значущістю порівняно з плацебо (SMD -0,11 95% ДІ -0,23 до 0,01, 5 досліджень, $n = 1205$). Проте метааналітичні оцінки окремого рисперидону в аналізі респондентів (1,05, 95% ДІ: 0,93-1,19) або окремого кветіапіну (SMD 0,05, 95% ДІ від -0,22 до 0,31, 2 дослідження, $n = 220$ не виявили жодної значущості при аналізі респондентів: 1,03, 95% ДІ: 0,78 - 1,36). Мета-аналіз арипіпразолу в Кокранівській статті не проводився, але було наведено три окремих дослідження. Два дослідження не показали значних ефектів порівняно з плацебо, одне дослідження показало значний ефект. Через два негативні дослідження немає чітких доказів ефективності арипіпразолу.

Стосовно побічних ефектів галоперидолу, мета-аналіз описує підвищений ризик сонливості (ОР 2,62, 95% ДІ 1,51–4,56, 3 дослідження, $n = 466$) та екстрапірамідних симптомів (ОР 2,26, 95% ДІ 1,58–3,23, 3 дослідження, $n = 467$). Спостерігалось незначне підвищення ризику смерті (ОР 1,46, 95% ДІ від 0,54 до 4,00, 6 досліджень, $n = 578$). Галоперидол продемонстрував негативний вплив на продуктивність повсякденної діяльності (SMD -0,38 95% ДІ -0,63 до -0,13, 2 дослідження, $n = 249$). Негативний вплив на когнітивні функції незначний (SMD -0,25 95% ДІ -1,27 до 0,77, 2 дослідження, $n = 205$).

Для атипових антипсихотичних засобів було виявлено підвищений ризик сонливості (ОР 1,93, 95% ДІ від 1,57 до 2,39, 13 досліджень, $n = 3878$),

екстрапірамідних симптомів (ОР 1,39, 95% ДІ від 1,14 до 1,68, 15 досліджень, n = 4180) і смерті (ОР 1,36, 95% ДІ від 0,90 до 2,05, 17 досліджень, n = 5032). Атипові антипсихотики продемонстрували негативний вплив на продуктивність повсякденної діяльності (SMD 0-0,21 95% ДІ 0,39 до 0,03, 5 досліджень, n = 514) і на когнітивні функції (SMD -0,10 95% ДІ - 0,19 до -0,02, 14 досліджень, n = 2698). Варто зазначити, що через різні профілі дії атипових антипсихотичних засобів сумісний розгляд побічних ефектів не дозволяє зробити прямі висновки щодо побічних ефектів окремих препаратів.

Величина антипсихотичної дії галоперидолу більша, ніж у рисперидону. Розмір побічних ефектів також більший у галоперидолу. Через більш сприятливий профіль безпеки у галоперидолу спробу лікування психотичних симптомів спочатку слід проводити рисперидоном (2х 0,25 мг до максимум 2х 1 мг на день), а спробу лікування галоперидолом слід розглядати лише за відсутності ефективності. Рекомендована доза галоперидолу становить 0,5 мг на добу. Максимальна доза становить 5 мг/добу, її слід застосовувати лише у рідкісних, виняткових випадках.

Постраждала особа та особа, яка її законно представляє, повинні бути проінформовані щодо можливих побічних ефектів.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Існує користь від лікування психотичних симптомів, особливо якщо вони негативно впливають на постраждалу особу або на навколишнє середовище, яке, у свою чергу, негативно впливає на постраждалу особу. Ризики антипсихотичних засобів пов'язані з підвищеним ризиком смертності, підвищеним ризиком ЦВПта інших негативних ефектів у перебігу захворювання

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: серйозний, люди з тяжкими симптомами можуть бути не включені до дослідження через серйозну тяжкість захворювання та/або відсутність можливості дати згоду.

Опосередкованість: Ефективність окремих антипсихотичних засобів, зазвичай, вимірюється безпосередньо порівняно з плацебо, а для реєстрації ефективності використовуються шкали, які безпосередньо вимірюють психотичні симптоми. Порівняння між різними антипсихотичними препаратами є здебільшого непрямим і не досліджується шляхом прямих досліджень.

Постійність результатів: помірна.

Точність: неточна.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: достовірно не показано.

Вплив змішувачів: супутні захворювання. Поліпрагмазія.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнти, зазвичай, бажають лікування психотичних симптомів. Однак в окремих випадках може виникнути відсутність розуміння хвороби, особливо у випадку маячіння. Можливі побічні ефекти можуть викликати занепокоєння та впливати на бажання фармакологічного лікування.

Ресурси

Рисперидон доступний у Німеччині, але не схвалений для показань для лікування психотичних симптомів при деменції. Галоперидол схвалений для лікування психотичних симптомів при деменції Альцгеймера, які не можуть бути достатньою мірою полегшені нефармакологічними методами лікування та які становлять ризик завдати шкоди самому собі та іншим.

4.2.3.4.1 Лікування психотичних симптомів при деменції з хворобою Паркінсона або при деменції з тільцями Леві

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для лікування маячіння та галюцинацій при деменції з хворобою Паркінсона або при деменції з тільцями Леві?

82	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати клозапін для лікування психотичних симптомів при деменції з тільцями Леві або при хворобі Паркінсона, якщо потрібне фармакологічне лікування.	
Психоз, зорові галюцинації: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Swann und O`Brian (2019) PMID: 30398127	
	95 % консенсус	

Галюцинації (часто оптичні, такі як бачення людей або фігур) або маячіння виникають дуже часто під час DLB або деменції при хворобі Паркінсона (PDD). Афективні реакції постраждалих і оточення можуть призвести до складних ситуацій. З іншого боку, зорові галюцинації часто не сприймаються, як стрес, і в цьому випадку не обов'язково потребують фармакологічного лікування після спільного процесу прийняття рішень.

Важливим заходом є спочатку перевірити, чи можна зменшити кількість існуючих ліків для лікування симптомів хвороби Паркінсона та чи покращує це симптоми.

Люди з DLB або PDD мають особливий ризик виникнення моторних побічних ефектів антипсихотичної терапії, включаючи акінетичні кризи, що вимагають госпіталізації. На цьому фоні лікування типовими та найбільш атипovими антипсихотичними засобами протипоказане цій групі пацієнтів.

Огляд 2019 року (Swann і O'Brian) виявив дані про частоту зорових галюцинацій в епідеміологічних дослідженнях у 20% при деменції Паркінсона та 80% при деменції з тільцями Леві. У цій же статті підсумовано фармакологічні дослідження щодо лікування психотичних симптомів у PDD та DLB. Лише клозапін продемонстрував стійку значну перевагу порівняно з плацебо у 4 дослідженнях із загальною 195 пацієнтами. РКД кветіапіну чи оланзапіну не виявили значущих ефектів у цій групі пацієнтів.

Якщо прийнято рішення про лікування, дозу клозапіну слід обирати якомога нижчу, а період лікування має бути якомога коротшим.

У цьому ж огляді узагальнено дослідження, які демонструють вплив ривастигміну порівняно з плацебо на зорові галюцинації при PDD (одне дослідження, n=60) і донепезилу при DLB (одне дослідження, n=140). Проте два додаткових дослідження не показали суттєвого впливу донепезилу на галюцинації при DLB (n=142) або PDD (n=550).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування психотичних симптомів, які є шкідливими для пацієнтів, є перевагою. Терапія клозапіном вимагає регулярних аналізів крові для перевірки крові. Переносимість дуже низьких доз, обраних для цього показання, зазвичай добра.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: серйозний, люди з серйозними симптомами можуть не бути включені до дослідження через великий розмір, тяжкість захворювання та/або відсутність здатності давати згоду.

Опосередкованість: Ефективність окремих антипсихотичних засобів зазвичай вимірюється безпосередньо порівняно з плацебо, а для реєстрації ефективності використовуються шкали, які безпосередньо вимірюють психотичні симптоми.

Постійність результатів: помірна.

Точність: дуже низька, невелика кількість досліджень.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: достовірно не показано.

Вплив змішувачів: супутні захворювання. Поліпрагмація.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди з DLB або PDD хотіли б лікувати психотичні симптоми, які є для них стресовими. В окремих випадках, особливо у випадку маячіння, може бути відсутність відчуття хвороби, що може призвести до відмови від терапії.

Ресурси: Клозапін доступний у Німеччині та схвалений для лікування симптомів психозу при хворобі Паркінсона.

4.2.3.5 Схвильована поведінка та агресивність

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для зменшення збудженої поведінки та агресивності при деменції Альцгеймера?

83	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо використовувати рисперидон, як засіб першого вибору або галоперидол, як засіб другого вибору протягом обмеженого періоду часу, якщо збуджена або агресивна поведінка потребує фармакологічного лікування. В якості альтернативи можна розглянути лікування циталопрамом*.	
Ажитація: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Mühlbauer et al. (2021) PMID: 34918337 Додаткова довідкова література: Chen et al. (2023) PMID: 36936502 De Deyn et al. (1999) PMID: 10496251 Porsteinsson et al. (2014) PMID: 24549548	
	95 % консенсус	

*лікування не за призначенням, зверніть увагу на дозозалежний серцевий ризик

Коментар робочої групи: лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою циталопрам в інструкції для медичного застосування, затвердженою МОЗ України, немає показань для застосування при лікуванні психотичних розладів.

Тривожна або агресивна поведінка при деменції є дуже стресовими симптомами. як для пацієнтів, так і для тих, хто за ними доглядає, що пов'язано

з посиленням інституціоналізації (установи для медсестер, госпіталі). Вони часто мають екологічний контекст. Тому аналіз поведінки з визначенням першопричини є першим необхідним кроком у лікуванні. У першу чергу слід використовувати комунікативний тренінг і терапію середовища. Обидва методи також слід використовувати профілактично в контексті догляду. У зв'язку з можливими побічними ефектами антипсихотичних препаратів, їх слід застосовувати лише в тому випадку, якщо неможливо досягти достатнього покращення за допомогою комунікації, дизайну середовища та немедикаментозних втручань, а симптоми становлять значний тягар для пацієнтів та/або тих, хто за ними доглядає.

Якщо використовуються антипсихотичні засоби, прийом слід обмежити в часі та робити регулярні спроби відміни з інтервалом у кілька тижнів.

Оскільки збуджена та агресивна поведінка часто досліджуються разом у клінічних дослідженнях за допомогою загальних вимірювальних інструментів (NPI, «Шкала ажитації Коена Менсфілда»), обидва симптомокомплекси представлені разом.

Антипсихотики

У Кокранівському огляді 2021 року (Mühlbauer та ін., 2021) досліджувалися РКД щодо типових і атипичних антипсихотичних препаратів у лікуванні ажитації та агресії при деменції. Слід зазначити, що плацебо-контрольоване РКД галоперидолу та рисперидону за участю 344 пацієнтів, у яких ажитацію вимірювали за допомогою Шкали ажитації Коена Менсфілда (CMAI) (De Deyn та ін., 1999), не було включено до мета-аналізу.

Мета-аналіз продемонстрував значну ефективність галоперидолу порівняно з плацебо (SMD: -0,29, 95% ДІ від -0,51 до -0,07, 3 дослідження, $n = 330$). Аналіз респондентів був незначним (1,15, 95% ДІ: 0,99-1,35). Інше дослідження з галоперидолом, яке не можна було включити до мета-аналізу, не показало істотного ефекту.

Атипичні антипсихотики (рисперидон, оланзапін, арипіпразол, кветіапін, тіаприд) зменшують збудження та агресивну поведінку порівняно з плацебо (SMD -0,21, 95% ДІ від -0,30 до -0,12, 7 досліджень, $n = 1971$, аналіз респондентів: 1,31, 95% ДІ: 1,16-1,48).

Індивідуальні метааналізи показали перевагу рисперидону над плацебо (SMD -0,26, 95% ДІ від -0,44 до -0,09, 2 дослідження, $n = 524$, аналіз респондентів: 1,16, 95% ДІ: 1,29-2,01). Крім того, не включене дослідження de Deyn et al., що показало значну перевагу рисперидону порівняно з плацебо (De Deyn et al., 1999).

Не було виявлено метааналітично значущого впливу кветіапіну на кількісну зміну збудженої та агресивної поведінки (SMD -0,14, 95% ДІ від -0,31 до 0,02, 5 досліджень, $n = 615$), але був значний аналіз респондентів (1,35, 95% ДІ: 1,02-1,78).

Що стосується побічних ефектів галоперидолу, мета-аналіз описує підвищений ризик сонливості (OR 2,62, 95% ДІ 1,51–4,56, 3 дослідження, $n = 466$) та екстрапірамідних симптомів (OR 2,26, 95% ДІ 1,58–3,23, 3 дослідження, $n = 467$). Спостерігалось незначне підвищення ризику смерті (OR 1,46, 95% ДІ від 0,54 до 4,00, 6 досліджень, $n = 578$). Галоперидол продемонстрував негативний вплив на продуктивність повсякденної діяльності (SMD -0,38 95% ДІ -0,63 до -0,13, 2 дослідження, $n = 249$). Негативний вплив на когнітивні функції незначний (SMD -0,25 95% ДІ -1,27 до 0,77, 2 дослідження, $n=205$).

Для атипичних антипсихотичних препаратів спостерігався підвищений ризик сонливості (OR 1,93, 95% ДІ від 1,57 до 2,39, 13 досліджень, $n = 3878$), екстрапірамідних симптомів (OR 1,39, 95% ДІ від 1,14 до 1,68, 15 досліджень, $n = 4180$) і смерті. (OR 1,36, 95% ДІ від 0,90 до 2,05, 17 досліджень, $n=5032$). Атипичні антипсихотики продемонстрували негативний вплив на продуктивність повсякденної діяльності (SMD 0-0,21 95% ДІ 0,39 до 0,03, 5 досліджень, $n = 514$) та на когнітивні функції (SMD -0,10 95% ДІ - 0,19 до -0,02, 14 досліджень, $n = 2698$). Слід зазначити, що через різні профілі дії атипичних антипсихотичних засобів сумісний розгляд побічних ефектів не дозволяє зробити прямі висновки щодо побічних ефектів окремих препаратів.

Величина ефекту рисперидону та галоперидолу приблизно однакова, але вираженість побічних ефектів вища при застосуванні галоперидолу, аніж при застосуванні рисперидону. Кветіапін має менший ефект з точки зору ефективності, ніж рисперидон.

Антидепресанти

У порівняльному мета-аналізі використання антидепресантів для лікування збудження та агресивної поведінки в 10 РКД ($n = 1146$), включаючи циталопрам, есциталопрам, сертралін, флуоксетин, міртазапін і тразодон, лише циталопрам продемонстрував перевагу над плацебо (SMD = -0,44, 95% ДІ від -0,72 до -0,16, 4 дослідження, $n=407$). Слід зазначити, що 3 з 4 досліджень допускали дозу до 30 мг. У Німеччині максимальна доза 20 мг рекомендована для людей старше 65 років. В одному дослідженні група циталопраму показала погіршення когнітивних здібностей на один пункт у тесті міні-психічного статусу порівняно з групою плацебо (Porsteinsson та ін., 2014). Тразодон продемонстрував значно більший рівень побічних ефектів порівняно з плацебо (OR = 4,58, 95% ДІ = 1,12–18,69) (Chen та ін., 2023).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування агресивної або збудженої поведінки є перевагою. Ризики антипсихотичних засобів пов'язані з підвищеним ризиком смертності, підвищеним ризиком ЦВП та інших негативних ефектів у перебігу захворювання.

Під час лікування циталопрамом можливі, серед іншого, серцеві побічні

ефекти.

Достовірність доказів

помірний

Ризик упередження: сильний. Люди з тяжкими симптомами можуть не бути включеними до досліджень через тяжкість захворювання та/або відсутність можливості дати згоду.

Опосередкованість: ефективність окремих антипсихотичних засобів або циталопраму, зазвичай, вимірюється безпосередньо порівняно з плацебо, а для реєстрації ефективності використовуються шкали, які безпосередньо вимірюють психотичні симптоми. Порівняння між різними ліками є здебільшого непрямим і не перевіряється шляхом прямих досліджень.

Постійність результатів: помірна.

Точність: обмежена кількість досліджень і предметів.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: достовірно не показано.

Вплив змішувачів: супутні захворювання. Поліпрагмазія.

Цінності та переваги

Можна припустити, що пацієнтам потрібна терапія збудженої або агресивної поведінки. Однак, в окремих випадках може бути недостатнє розуміння хвороби. Можливі побічні ефекти можуть викликати занепокоєння та впливати на бажання фармакологічного лікування.

Ресурси

Рисперидон і циталопрам доступні в Німеччині. Рисперидон схвалений для індикації агресивної поведінки при деменції Альцгеймера. Циталопрам не схвалений для цього показання в Німеччині.

4.2.3.5.1 Сильне збудження та агресія

Незважаючи на спроби створення дружнього до деменції дизайну в домашньому догляді, будинках престарілих або лікарнях, надзвичайні ситуації з масовою агресією виникають знову і знову, піддаючи небезпеці опікунів та самих пацієнтів. У настанові S2k «Невідкладна психіатрія» (станом на 13 квітня 2019 р., реєстраційний номер AWMF: 038-023) перераховані різні ліки для невідкладної допомоги в цьому випадку. Рисперидон виділяється, як пероральний препарат, особливо для невідкладної допомоги людям похилого віку з деменцією. Невідкладний препарат, який можна ввести, – це галоперидол. Серед антипсихотичних засобів низької дії мелперон і піпамперон особливо підходять для геріатрії та геріатричної психіатрії через відсутність у них антихолінергічних побічних ефектів (табл. 8.5, стор. 153). Дозування має бути адаптовано до загальної фізичної ситуації. Мелперон може взаємодіяти з іншими ліками як інгібітор 2D6.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами мелперон і піпамперон в Україні не зареєстровані.

Загалом докази для окремих ліків є слабкими через загальну відсутність досліджень, як медикаментозних, так і немедикаментозних заходів у цій ситуації. Навряд чи є достовірні дані щодо тривалості прийому препарату, розпочатого таким чином; рекомендується швидко припиняти дозу. Алгоритм скорочення антипсихотичних препаратів при деменції можна знайти в додатку на основі найкращого алгоритму з рекомендацій NICE.

4.2.3.5.2 Припинення прийому нейролептиків

84	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо, щоб спроби припинити прийом антипсихотичних засобів при деменції слід здійснювати регулярно з інтервалом у кілька тижнів.	
Повторення поведінкових симптомів: помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Declercq et al. (2013) PMID: 23543555	
	100 % (сильний) консенсус	

В оглядовій статті узагальнено 9 РКД із загалом 606-ма особами, які отримували різні антипсихотики, різну тривалість лікування та різні процедури припинення. Через неоднорідність планів дослідження мета-аналізи були майже неможливі. У 8 з 9 досліджень не спостерігалось значно більш частого повторення поведінкових симптомів у групі припинення лікування. Однак, одне з 8 досліджень (галоперидол) показало більш раннє повторення поведінкових симптомів. У 9-му дослідженні з рисперидоном спостерігалось збільшення випадків поведінкових симптомів у групі припинення лікування. Одне дослідження показало позитивний вплив на когнітивні здібності (вільне мовлення) у групі припинення прийому. Одне дослідження показало несуттєво вищу кількість смертей у групі антипсихотичних препаратів (Declercq та ін., 2013).

Перші ефекти антипсихотичної терапії, зазвичай, з'являються протягом двох тижнів лікування (Yoshida et al., 2017). Відповідно, приблизно через стільки часу має бути прийнято рішення про продовження або зміну такого лікування. У

подальшому слід регулярно перевіряти показання до продовження медикаментозного лікування блокади постсинаптичних серотонінових рецепторів, за необхідності використовуючи спроби зменшення та усунення.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Припинення прийому антипсихотичних засобів може захистити постраждалих від побічних ефектів. Поведінкові симптоми можуть повторюватися після припинення прийому, але часто вони не повторюються.

Достовірність доказів Помірна

Ризик упередження: помірний. Люди з тяжкими симптомами можуть не мати права на включення до дослідження через тяжкість поведінкових симптомів та/або відсутність здатності дати згоду.

Непрямість: Кінцеві точки досліджень (повторення поведінкових симптомів, побічні ефекти) вимірювалися безпосередньо.

Постійність результатів: помірна.

Точність: обмежена кількість досліджень і предметів.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Сила впливу: не застосовується.

Залежність доза-реакція: не застосовується.

Вплив змішувачів: фактори навколишнього середовища, які можуть сприяти виникненню поведінкових симптомів при деменції.

Цінності та переваги

Можна припустити, що постраждалі хочуть лише необхідної терапії нейрорепаративами. В окремих випадках страх перед повторенням поведінкових симптомів може виступати проти припинення прийому антипсихотичних препаратів з точки зору пацієнтів, та/або осіб, які здійснюють догляд.

Ресурси Не застосовується.

4.2.3.6 Апатія

Запитання: Яка фармакотерапія пропонується для лікування апатії при деменції Альцгеймера?

85	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо провести пробне лікування метилфенідатом* у випадках апатії, пов'язаної з деменцією.	
Зменшення апатії: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Lee et al. (2022) PMID: 36243827	
	88 % консенсус	

* не зазначене лікування

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою метилфенідат зареєстрований в Україні за показаннями - лікування синдрому дефіциту уваги з проявами гіперактивності (СДУГ) у дітей віком від 6 років та дорослих пацієнтів віком до 65 років. Метилфенідат не слід призначати пацієнтам літнього віку.

Найпоширенішим поведінковим симптомом у людей з деменцією є апатія, що визначається зниженням потягу та ініціативи. Апатія може перешкодити пацієнтам з деменцією брати участь у повсякденному житті, а також може призвести до емоційного стресу для опікунів. Це також призводить до прискореного погіршення симптомів деменції (Dolphin et al., 2023).

Мета-аналіз 4 РКД метилфенідату продемонстрував перевагу над плацебо в лікуванні апатії у людей з деменцією Альцгеймера. Зведений мета-аналіз виявив зменшення апатії у пацієнтів, які отримували метилфенідат, порівняно з плацебо (MD = -5,12, $p = 0,04$, три дослідження, 144 учасники) протягом періоду спостереження від 1 до 3 місяців, оцінюваного за допомогою оцінки апатії. Масштаб (AES). Не було продемонстровано жодного покращення за субшкалою апатії NPI через 1–2 місяці спостереження (MD = -0,74, $p = 0,37$, три дослідження, 265 учасників), хоча було відмічено одне значне покращення через 6 місяців спостереження (MD = -1,4, $p = 0,02$, одне дослідження, 180 учасників) (Lee et al., 2022).

Метилфенідат регулюється Законом про наркотики в Німеччині.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування апатії може бути корисним для людини з деменцією. Нефармакологічні втручання для лікування деменції недоступні. Дуже часті ($\geq 1/10$) і поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$) побічні ефекти метилфенідату включають

втрату апетиту, безсоння, нервозність, головний біль, аритмію, тахікардію, гіпертензію, серцебиття та лихоманку (див. інформацію про призначення). Дані щодо тривалого лікування відсутні.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередженості: помірний, люди з апатією можуть не захотіти брати участь у дослідженні

Непрямість: ефект лікування вимірюється безпосередньо за допомогою шкал апатії.

Узгодженість результатів: в основному відповідає метилфенідату

Точність: помірна, відносні огляди

Упередженість публікації: невідомо

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: ні.

Вплив змішувачів: супутні захворювання. Поліпрагмазія.

Цінності та переваги

Загалом можна припустити, що пацієнти з важкими формами апатії потребують терапії. У той же час чиста апатія часто не пов'язана з високим рівнем страждань пацієнтів, але часто пов'язана з особами, які доглядають. На цьому фоні не усі пацієнти погоджуються на лікування або бачать у ньому необхідність.

Ресурси

Метилфенідат доступний у Німеччині. Не схвалено для показань. Рецепт регулюється Законом про наркотики.

4.2.3.7 Неадекватна поведінка/розгальмування

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для поліпшення неадекватної поведінки або розгальмування при деменції?

86	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування неадекватної або розгальмованої поведінки не можна надати жодних рекомендацій щодо медикаментозного лікування, підтверджених доказами вищої якості	
	100 % (сильний) консенсус	

Неадекватна поведінка та розгальмування можуть виникнути у людей із деменцією; вони можуть з'являтися рано і бути виснажливими, особливо при ЛСД. Це може вплинути на соціальну поведінку, включаючи сексуальне

розгальмування, а також на інші сфери, такі як споживання їжі (гіперфагія, ковтання неїстівних предметів). Це може призвести до значної шкоди здоров'ю, а також до потенційно юридичних наслідків.

Немає досліджень щодо медикаментозного лікування неадекватної поведінки чи розгальмування на вищому рівні доказів. У казуїстичних звітах або невеликих серіях випадків нейролептики або антигормональні препарати описуються як засоби для зменшення симптомів.

4.2.3.8 Розлади сну, порушення ритму день/ніч

Запитання: Яка фармакотерапія пропонується для лікування розладів сну та порушення ритму день/ніч при деменції Альцгеймера?

87	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування розладів сну у пацієнтів із деменцією не можна надати жодних рекомендацій щодо медикаментозного лікування, підтверджених більш якісними доказами. Мелперон або піпамперон можна використовувати в рамках їх дозволу для лікування розладів сну при деменції.	
	Література: McCleery & Sharpley (2020) PMID: 33189083 Додаткова література: Koren et al. (2023) PMID: 36356799 S3-Leitlinie Insomnie (AWMF-Nr. 063-003)	

Кокранівський огляд лікування розладів сну при деменції (McCleery & Sharpley, 2020) включав загалом 9 досліджень (n = 649). Було оцінено антагоністи мелатоніну – рамелтеон та орексину – тразодон. Дослідження показали недостатню ефективність мелатоніну та агоніста рецепторів мелатоніну рамелтеону. Для тразодону (30 учасників дослідження) антагоніста орексину (323 учасники дослідження) спостерігалось збільшення тривалості нічного сну приблизно на 30 хвилин, але не було зменшення частоти нічних пробуджень.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою рамелтеон, мелперон в Україні не зареєстровано.

Мелатонін:

Мелатонін у дозах до 10 мг протягом 8-10 тижнів не впливає на ключові параметри сну: загальний час нічного сну (TNST1) (MD 10,68 хвилин, 95% ДІ від -16,22 до 37,59; 2 дослідження, n = 184) і співвідношення денного та нічного сну (MD -0,13, 95% ДІ -0,29 до 0,03; 2 дослідження; n = 184).

Про серйозні побічні ефекти мелатоніну не повідомлялося.

Тразодон:

Тразодон у дозі 50 мг продемонстрував збільшення TNST (MD 42,46 хвилини, 95% ДІ від 0,9 до 84,0; 1 дослідження, n = 30) та ефективності сну (MD 8,53%, 95% ДІ від 1,9 до 15,1) у людей із помірною та важкою деменцією Альцгеймера. Вплив на час неспання після початку сну (MD -20,41 хвилини, 95% ДІ -60,4 до 19,6), на кількість нічних пробуджень (MD -3,71, 95% ДІ -8,2 до 0,8) або час, потрібний для сну протягом дня (MD 5,12 хвилин, 95% ДІ від -28,2 до 38,4) не вдалося значно покращити. Про серйозні побічні ефекти тразодону не повідомлялося.

Антагоністи орексину

Антагоністи орексину суворексант і лемборексант не схвалені в Німеччині. Інший антагоніст орексину даридорексант був схвалений у Європі для лікування розладів сну з квітня 2022 року; однак наразі немає досліджень щодо лікування людей із деменцією.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами суворексант, лемборексант та даридорексант в Україні не зареєстровані.

Інші ліки

Немає доказів високого рівня частого використання на практиці антипсихотичних засобів низької дії (мелперон, піпамперон, протипендил) для лікування розладів сну.

Не вдалося виявити РКД для лікування бензодіазепіновими та небензодіазепіновими снодійними (McCleery & Sharpley, 2020).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою протипендил не зареєстрований в Україні.

У Німеччині існують такі статуси затвердження:

1. Мелперон для лікування розладів сну, станів сплутаності свідомості та для послаблення психомоторного неспокою та станів збудження, особливо у літніх та психіатричних пацієнтів, а також при психозах, олігофренії, органічно спричиненій деменції, психоневрозах.

2. Піпамперон при розладах сну, особливо у пацієнтів літнього віку.

На тлі цього можливе лікування зазначеними препаратами. Через відсутність антихолінергічних побічних ефектів вони, як правило, також підходять для лікування деменції.

Також робиться посилання на рекомендації S3 щодо безсоння (AWMF № 063-003), які зараз переглядаються (Riemann та ін., 2017).

4.2.3.9 Блукання

Запитання: яка фармакотерапія підходить для лікування блукання при деменції Альцгеймера?

88	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Неможливо надати жодних медичних рекомендацій щодо лікування блукання у людей з деменцією, які б підтверджувалися високоякісними доказами.	
	Додаткова література: Tible et al. (2017)	
	100% (сильний) консенсус	

Бажання блукати, іноді до попередніх важливих місць, іноді, як втеча з власного дому чи нового середовища, яке неправильно сприймається як чуже, часто призводить до труднощів у догляді за людьми з деменцією.

Понад 60% людей з деменцією безцільно блукають (Tible et al., 2017). Наслідки такої поведінки варіюються від загального хвилювання та страждань для членів родини до втрати ваги, травм та, рідко, витрат на пошук і порятунок.

Немає РКД фармакологічного лікування цього прояву захворювання.

4.2.3.10 Вокалізація, стереотипії

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для лікування вокалізації або стереотипії при деменції Альцгеймера?

89	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування вокалізацій або стереотипії не можна надати жодних медичних рекомендацій щодо лікування, підкріплених доказами вищої якості.	
	Додаткова література: Von Gunten et al. (2008) PMID: 18272010	
	100% (сильний) консенсус	

Постійні дзвінки та крики, на які не можуть вплинути зміни в навколишньому середовищі або на які можна вплинути лише короткочасно, можуть поставити під загрозу догляд у квартирі чи будинку престарілих у випадках, зазвичай, тяжкої деменції. Біль, затримка сечі тощо, слід розглядати, як можливу причину. Немає РКД фармакологічного лікування цих ознак.

4.2.3.11 Захисна поведінка

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для лікування оборонної поведінки при деменції Альцгеймера?

90	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування захисної поведінки не можна надати жодних рекомендацій щодо медикаментозного лікування, які б підтверджувалися більш якісними доказами.	
	100% (сильний) консенсус	

У випадках тяжкої деменції захисна поведінка щодо допомоги з фізичними заходами догляду може призвести до фізичної недбалості та навіть до небезпечних для здоров'я ситуацій.

Немає РКД фармакологічного лікування оборонної поведінки.

4.2.3.12 Розлади апетиту та харчування

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для поліпшення апетиту або розладів харчової поведінки при деменції Альцгеймера?

91	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Для лікування розладів апетиту та харчової поведінки не можна надати жодних рекомендацій щодо медикаментозного лікування, підтверджених більш якісними доказами.	
	100% (сильний) консенсус	

Порушення апетиту/харчування є поширеним явищем у літніх людей. Механізми, що лежать в основі, різноманітні. Люди з деменцією часто страждають від втрати ваги внаслідок розладів апетиту.

Немає РКД фармакологічного лікування розладів апетиту та харчової поведінки при деменції.

Слід зазначити, що інгібітори ацетилхолінестерази можуть призвести до порушення апетиту.

4.2.3.13 Епілептичні напади

Запитання: яка фармакотерапія пропонується для лікування епілептичних нападів при деменції Альцгеймера?

92	Положення	Новий Станом на 2023
↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо лікувати епілепсію при деменції згідно з рекомендаціями щодо стандартів терапії епілепсії. Специфічних рекомендацій щодо деменції немає.	
ЕК	Необхідно вибирати ліки, які добре переносяться в літньому віці і не мають негативного впливу на когнітивні функції.	
Частота епілептичних нападів: Дуже низький ⊕⊖⊖⊖	Література: Frederiksen et al. (2020) PMID: 32713125 Liu et al. (2021) PMID: 33973646 Musaeus et al. (2021) PMID: 34825872 Додаткова література: Cumbo & Ligorì (2010) PMID: 20188634	
	100% (сильний) консенсус	

Коментар робочої групи: в Україні медична допомога пацієнтам з епілепсією надається відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної

(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих» (Наказ МОЗ України № 276 від 17.04.2014)

У Кокранівському огляді 2021 року було проведено оцінку ефективності та переносимості фармакологічних або немедикаментозних заходів для лікування епілепсії у людей із ХА (Liu et al. 2021). Лише одне дослідження відповідало необхідним критеріям якості. Загалом у дослідження було включено 95 людей із ХА та епілептичними нападами (41 чоловік, 54 жінки) (Cumbo та ін., 2010). Учасники дослідження були випадковим чином розподілені на монотерапію протиепілептичними препаратами: 38 отримували леветирацетам, 28 отримували фенобарбітал і 29 отримували ламотриджин. Дослідження включало чотиритижневий період коригування дози з подальшим 12-місячним спостереженням. Не було виявлено різниці в частці учасників із відсутністю нападів між групами: леветирацетам проти ламотриджину (ОР 1,20, 95% ДІ 0,53–2,71; n=67), леветирацетам проти фенобарбіталу (ОР 1,01, 95% ДІ 0,47–2,19; n=66), ламотриджин проти фенобарбіталу (ВР 0,84, 95% ДІ від 0,35 до 2,02; n=57).

Автори дійшли висновку, що немає достатніх доказів на підтримку відмінної ефективності лікування епілепсії при ХА між леветирацетамом, фенобарбіталом або ламотриджином у людей з ХА. Що стосується переносимості, не було виявлено істотних відмінностей між леветирацетамом, фенобарбіталом і ламотриджином.

4.3 Втручання для зменшення навантаження на родичів

Які втручання пропонуються для захисту здоров'я осіб, які доглядають за людьми з деменцією?

93	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми рекомендуємо пропонувати родичам пацієнтів з деменцією когнітивну поведінкову терапію або поведінкову активацію чи багатокомпонентне втручання в поєднанні з консультуванням щодо легкої депресії чи розладів адаптації.	
Самопочуття, здатність до догляду, занепокоєння, стрес, (суб'єктивний) стрес, депресія, якість життя: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Bayly et al. (2021) PMID: 34591552 Jensen et al. (2015) PMID: 25354132 Laver et al. (2017) PMID: 27458254 Sun et al. (2022) PMID: 35429541 Verreault et al. (2021) PMID: 33125307 Xu et al. (2020) PMID: 32143964	
	76% консенсус	

94	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑↑ категорично за (A)	Ми пропонуємо запропонувати комунікативні тренінги для осіб, які доглядають за людьми з деменцією, щоб покращити їхні знання та навички роботи з пацієнтами з деменцією.	
Комунікативні навички: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Nguyen et al. (2019) PMID: 30357952	
	79% консенсус	

Турботливі родичі людей з деменцією часто відчують велике психічне та фізичне навантаження. Вони самі ризикують захворіти психічно або фізично і часто мають відповідні симптоми. На цьому фоні втручання для захисту психічного та фізичного здоров'я осіб, які доглядають за людьми з деменцією, набувають особливого значення. У принципі, тут також робиться посилення на рекомендації Німецького товариства загальної та сімейної медицини (DEGAM) для родичів, які піклуються, і Національні рекомендації щодо догляду (NVL) для депресії.

У мета-аналізі 10 РКД було показано, що когнітивно-поведінкова терапія є кращою порівняно з контрольними умовами щодо зменшення суб'єктивного стресу в осіб, які доглядають за пацієнтом. У тій же роботі мета-аналіз 17 РКД

продemonстрував ефективність когнітивно-поведінкової терапії порівняно з контрольними умовами щодо зменшення симптомів депресії (Verreault et al., 2021).

У мета-аналізі загалом 37 досліджень за участю 4191 особи, які доглядають за пацієнтами з деменцією, було показано, що когнітивно-поведінкова терапія є кращою щодо симптомів депресії порівняно з контрольними умовами в індивідуальних умовах ($SMD = -1,04$, 95% ДІ: від $-2,01$ до $-0,07$), у телемедичному використанні по телефону ($SMD = -1,29$, 95% ДІ: від $-1,89$ до $-0,61$) або через Інтернет ($SMD = -1,33$, 95% ДІ: від $-2,18$ до $-0,66$). Групова терапія не була кращою за контрольні умови (Sun та ін., 2022).

У мета-аналізі 18 досліджень з різними втручаннями (психотерапія, консультування, освіта, багатокomпонентне, індивідуальне та групове налаштування) у родичів людей із легкими захворюваннями, такими як ЛКР або легка деменція, було виявлено невеликі позитивні ефекти незважаючи на різноманітність даних, загальне самопочуття, зокрема компоненти страху та стресу, здатність підтримувати хвору людину. Жодних конкретних ефектів окремих типів втручання виявити не вдалося. Ефекти були найбільшими, коли втручання стосувалося лише тих, хто піклувався про сім'ю (Bayly et al., 2021).

Мета-аналіз поведінкової активації осіб, які доглядають за пацієнтами з деменцією, у 9 РКД із загалом 786 учасників продемонстрував значне зменшення симптомів депресії ($SMD = -0,69$; 95% ДІ: від $-1,12$ до $-0,25$) (Сю та ін., 2020).

У мета-аналізі 7 РКД із загалом 764 учасників сімейна інформація показала значний вплив на стрес у членів сім'ї ($SMD: -0,52$; 95% ДІ: від $-0,79$ до $-0,26$, 5 досліджень) і на симптоми депресії ($SMD: -0,37$; 95% ДІ $-0,65$ до $-0,09$; 2 дослідження) (Jensen et al., 2015).

Мета-аналіз загалом 17 досліджень багатокomпонентних втручань для родичів, які піклуються, і 23 досліджень багатокomпонентних втручань для родичів, включаючи хвору людину, показав значний вплив на симптоми депресії у родичів, які піклуються (за винятком хворих людей: $SMD: -0,18$, 95% ДІ: $-0,37 - 0,00$, 13 досліджень, $n=1527$; з пацієнтами: $SMD: -0,33$, 95% ДІ: $-0,62 - -0,04$, 7 досліджень, $n=661$). В обох варіантах також спостерігався значний позитивний вплив на якість життя осіб, які здійснюють догляд ($SMD: 0,24$, 95% ДІ: $0,04 - 0,44$, 7 досліджень, $n=1001$) і на тягар, який лягає на осіб, які здійснюють догляд, спричинений психологічними та поведінковими проблемами, симптомами хворих ($SMD: -0,26$, 95% ДІ: $-0,42 - -0,10$, 7 досліджень, $n=867$) (Laver et al., 2017). Втручання відрізнялися між дослідженнями. В основному, багатокomпонентні втручання включають освіту, консультації та передачу інформації, а також навчання навичкам боротьби з хворобою та стресом (подолання), а також навички вирішення проблем і вправи для посилення стійкості (Laver et al., 2017). Багатокomпонентні втручання можуть бути запропоновані для професійних груп.

Метааналіз 17 досліджень, у тому числі 12 РКД, показав значний вплив комунікаційного тренінгу на знання та навички сімейних опікунів у боротьбі з деменцією (Nguyen et al., 2019).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Полегшення симптомів депресії у осіб, які доглядають за людьми з деменцією, а також покращення знань про боротьбу з деменцією є перевагою. Ризик шкоди від немедикаментозних втручань і терапії дуже низький.

Достовірність доказів

Помірний

Ризик упередженості: помірний.

Непрямість: цільові симптоми, наприклад, симптоми депресії у родичів, які піклуються, вимірюються безпосередньо.

Узгодженість результатів: низька узгодженість між дослідженнями.

Точність: помірна, ситуація дослідження точно не відображає реальність догляду. Індивідуальні дослідження дуже різноманітні.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: не показано.

Вплив спотворюючих факторів: специфічний характер і тяжкість деменції. Мінливість серед родичів і ситуація догляду.

Цінності та переваги

Можна припустити, що сім'ї, які доглядають за пацієнтами з депресією, хотіли б бачити покращення через втручання. Можна також припустити, що турботливі родичі хотіли б бачити покращення у поведженні з хворими. В окремих випадках можуть існувати застереження або відсутність мотивації серед піклуючих родичів брати участь у таких втручаннях.

Ресурси

Необхідні пропозиції доступні не скрізь і не завжди. Основна можливість телемедичної реалізації означає, що просторові відстані можна подолати.

5. Геріатрична допомога

5.1.1 Геріатрична оцінка

Запитання: чи може детальна геріатрична оцінка зменшити ризики несприятливих подій у людей з деменцією порівняно з відсутністю оцінки?

95	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо проводити геріатричне обстеження для людей з деменцією через регулярні проміжки часу.	
Ймовірність продовжувати жити вдома, госпіталізація до закладу догляду, смертність, залежність від інших, когнітивність: низька ⊕⊕⊖⊖	Література: Ellis et al. (2017) PMID: 28898390 Допоміжна література: S1-L Geriatisches Assessment (AWMF-Nr: 084-002LG)	
	100% (сильний) консенсус	

Комплексне геріатричне оцінювання — це багатовимірний діагностичний захід, орієнтований на визначення медичних, психологічних і функціональних характеристик людей похилого віку з метою розробки скоординованого та інтегрованого плану лікування та догляду. Комплексне геріатричне оцінювання не обмежується лише діагностичними заходами, але й визначає план лікування літніх людей у вигляді конкретних дій. Описання інструментів індивідуального геріатричного оцінювання, наводиться в S1 Guideline Geriatric Assessment (AWMF №: 084-002LG), яка щорічно оновлюється як Living Guideline (Krupp та ін., 2022).

Існує Кокранівське дослідження щодо користі геріатричного оцінювання, хоча воно не проводилося спеціально для пацієнтів з деменцією. Цей мета-аналіз включав 29 досліджень із залученням 13 766 пацієнтів. Проведення комплексного геріатричного оцінювання збільшувало ймовірність того, що пацієнти проводили жити вдома наступні 3-12 місяців (BP 1,06, 95% ДІ: 1,01-1,10; 16 досліджень, 6799 пацієнтів), знижувало ризик госпіталізації до медичних закладів протягом наступних 3-12 місяців (BP 0,80, 95% ДІ: 0,72–0,89; 14 досліджень, 6285 пацієнтів). Разом з тим, не було виявлено впливу на смертність протягом 3–12 місяців (OR 1,00, 95% ДІ: 0,93 -1,07; 21 дослідження, 10 023 пацієнтів), на залежність від сторонньої допомоги (OR 0,97, 95% ДІ: 0,89–1,04; 14 досліджень, 6551 пацієнтів) або на пізнавальні функції (SMD: -0,22 -0,35, 5 досліджень, 3534 пацієнтів) (Ellis et al., 2017).

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Є докази того, що комплексне геріатричне оцінювання призводить до відтермінування необхідності переїзду пацієнта до закладу догляду. Комплексне геріатричне оцінювання не несе ризиків для здоров'я пацієнтів.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: помірний, численні дослідження, великі розміри вибірки.

Безпосередність: безпосередньо вимірювані кінцеві точки.

Узгодженість результатів: нечіткість, висока неоднорідність досліджень і кінцевих точок.

Точність: дуже низька, специфічних біомаркерів деменції немає

Упередженість публікації: незрозуміло.

Величина ефекту: помірна щодо переїзду в будинок престарілих, жодного впливу на інші результати.

Залежність доза-реакція: неясно.

Вплив змішувачів: неясно.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів потребують комплексного геріатричного оцінювання

Ресурси

Загалом, комплексне геріатричне оцінювання можна проводити на усіх етапах медичної допомоги, хоча ресурсів може бути недостатньо при наданні амбулаторної допомоги.

5.1.2 Визначення поліморбідності

Запитання: чи є користь від діагностування та врахування феномену поліморбідності при веденні пацієнтів з деменцією?

96	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Пропонується проведення структурованої оцінки та реєстрація поліморбідності і супутніх захворювань у пацієнтів з деменцією.	
	Література: DEGAM (2017) de Groot et al. (2003) PMID: 12725876	
	100% (сильний) консенсус	

Поліморбідність визначається, як одночасна наявність декількох захворювань або патологічних станів (принаймні 2 або більше) в однієї людини. Поширеність поліморбідності зростає з віком. Поліморбідність вражає 30% людей віком від 45 до 64 років, 65% людей віком від 65 до 84 років і 82% людей старше 85 років (Skou et al., 2022). При поліморбідності, окрім негативних наслідків від окремих захворювань, можливий ефект їх потенціювання

(«Взаємодія хвороба-хвороба», DDI). Поліморбідність погіршує прогноз окремих захворювань.

Лікування поліморбідних пацієнтів часто базується на рекомендаціях щодо менеджменту окремих захворювань. РКД для специфічного лікування поліморбідності при деменції до теперішнього часу немає. Стосовно загальних підходів до поліморбідності, посилення робиться на рекомендації DEGAM S3 щодо поліморбідності (DEGAM, 2017).

Для структурованої оцінки поліморбідності та супутніх захворювань доступні валідовані інструменти, включаючи Кумулятивну рейтингову шкалу захворювань (CIRS) (de Groot et al., 2003).

Спеціальних РКД щодо ефектів від врахування поліморбідності при деменції до теперішнього часу немає.

5.1.3 Оцінка поліпрагмазії

Запитання: чи можуть регулярні огляди лікування зменшити побічні ефекти у людей з деменцією порівняно з відсутністю оглядів ліків?

97	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо проводити регулярну оцінку лікування, щоб зменшити поліпрагмазію, взаємодію ліків і побічні ефекти.	
Ризик побічних ефектів, пов'язаних із прийомом ліків, зменшення кількості невідповідних ліків, зменшення кількості пропусків призначення, клінічна користь: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Gray et al. (2018) PMID: 29265170 Rankin et al. (2018) PMID: 30175841	
	94% консенсус	

Поліпрагмазія є поширеною у людей похилого віку та може призвести до проблем зі здоров'ям і негативно вплинути на симптоми та прогресування деменції через взаємодію між ліками або прийом ліків, які не підходять людям похилого віку.

Наслідки різних втручань для зменшення поліпрагмазії у формі оглядів лікування у людей похилого віку досліджувалися в двох мета-аналізах. У роботі Gray et al. (2018), було включено 13 РКД з 6198 учасниками, що включали

втручання під керівництвом фармацевтів або інших медичних працівників. Індивідуальні дослідження також включали навчальні матеріали або технологічні підходи. Учасники груп втручання мали на 21% менший ризик будь-якого побічного ефекту, пов'язаного з прийомом ліків, порівняно з контрольною групою (OR = 0,79, 95% ДІ: = 0,62-0,99). У 6 дослідженнях, які досліджували лише серйозні побічні ефекти, спостерігалось зниження ризику на 36% (OR = 0,64, 95% ДІ = 0,42-0,98).

У мета-аналізі 32 досліджень, які вивчали різні втручання або заходи, щоб уникнути невідповідних ліків у людей віком старше 65 років, не було певного впливу заходів на зменшення невідповідних ліків. Були дані про зменшення кількості пропущених призначень (SMD -0,81, 95% ДІ -0,98 до -0,64; 2 дослідження; N = 569). Аналіз не показав жодної клінічної користі для пацієнтів (Rankin et al., 2018).

Не було виявлено жодного дослідження, яке вивчало б огляди ліків і подібні процедури спеціально для деменції.

У Німеччині існує список PRISCUS (<https://www.priscus2-0.de/priscus-1.html>) і список FORTA ([https://www.medizine-im-alter.de/medizine-im-alter./forta list](https://www.medizine-im-alter.de/medizine-im-alter./forta%20list)) доступний для показу невідповідних ліків для літніх людей.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Є докази того, що перевірка лікування може зменшити поліпрагмацію та побічні ефекти, а також виявити відсутні ліки. Це створює користь. Немає ризику пошкодження.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: помірний, численні дослідження, великі розміри вибірки.

Безпосередність: безпосередньо вимірювані кінцеві точки.

Узгодженість результатів: нечіткість, висока неоднорідність досліджень і кінцевих точок.

Точність: низька, специфічних аналізів на деменцію немає.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: незрозумілі, частково суперечливі результати.

Залежність доза-реакція: неясно.

Вплив змішувачів: неясно.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів хотіли б, щоб їхні ліки регулярно оцінювалися.

Ресурси

В принципі, перевірку лікування можна проводити в усіх сферах догляду.

5.1.4 Виявлення болю

5.1.4.1 Виявлення болю професійними опікунами

Запитання: чи можуть регулярний скринінг болю або стандартизовані оцінки болю, що виконуються медичним персоналом, визначити біль у людей з деменцією порівняно з відсутністю скринінгу чи оцінки?

98	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	На додаток до клінічної оцінки, ми пропонуємо регулярний скринінг болю для пацієнтів з деменцією вдома людьми, які знайомі з відповідною особою та навченим персоналом, бажано з використанням відповідних шкал.	
	Література: Felton et al. (2021) PMID: 34698157 S1-L Geriatisches Assessment (AWMF-Nr: 084-002LG)	
	100% (сильний) консенсус	

Щодо хронічного болю повідомляють 20-50% людей похилого віку (і до 80% мешканців будинків престарілих). Про біль, що не пов'язаний з раком, повідомили приблизно 50% пацієнтів із деменцією. На пізній стадії деменції обмежена здатність до спілкування з пацієнтом, що може ускладнювати виявлення болю, тому хронічний біль на пізній стадії деменції недостатньо діагностується.

В огляді із 26 досліджень (3 РКД + дослідження зі спостереження та оцінки) узагальнено різні інструменти для оцінки болю у мешканців будинків престарілих (Felton et al., 2021). Дослідження також використовували різні підходи, наприклад, для визначення того, хто використовує інструменти. Автори зазначають, що лише використання інструментів для розпізнавання болю недостатньо, але що розпізнавання болю за допомогою використання інструментів людьми, навченими цьому, завжди повинно здійснюватися в контексті клінічної оцінки та знайомства з людиною, яка відчуває біль.

Щодо індивідуальних шкал болю, посилання зроблено на рекомендації S1 для геріатричної оцінки (AWMF № 084-002LG), які щорічно оновлюються, як «Рекомендації щодо життя» (Krupp et al., 2022).

5.1.4.2 Виявлення болю особами, які здійснюють догляд за хворими

Запитання: чи можуть сімейні регулярні перевірки на біль у пацієнтів з деменцією, які живуть вдома, виявити біль порівняно з відсутністю скринінгу?

99	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Регулярний скринінг болю з оцінкою за валідними шкалами у пацієнтів з деменцією можуть проводити родичі, якщо вони пройшли відповідну підготовку. Особи, які здійснюють догляд за пацієнтом з деменцією, знаходяться в прямому контакті з фахівцями системи охорони здоров'я, які відповідальні за виявлення болю.	
	Література: Pu et al. (2023) PMID: 35898190	
	94% консенсус	

Коли людина з деменцією страждає від болю, крім тягара для постраждалої особи, це є одним із найбільш часто згадуваних тягарів для тих, хто доглядає за нею, особливо коли вони доглядають за людьми з пізньою стадією деменції. Родичі часто повідомляють про негативні емоційні реакції, такі як безпорадність і страх, коли пацієнти з деменцією відчують біль. Адекватне лікування болю є важливою проблемою для родичів. Турботливі родичі стикаються з багатьма проблемами, такими як: розпізнавання болю та спілкування, непорозуміння під час введення знеболюючих препаратів і погане спілкування з медсестрами.

В оглядовій статті, що включає аналіз 12 досліджень автори узагальнюють данні про участь сім'ї в лікуванні болю у пацієнтів з деменцією (Pu та ін., 2023). Вони зазначають, що члени сім'ї не можуть подолати біль поодиноч, але цього можна досягти лише в дуже тісній координації з фахівцями системи охорони здоров'я. Якщо фіксацією болю займаються родичі, важливо не перекладати повну відповідальність за це на них.

5.1.4.3 Лікування занепокоєння знеболюючими лікарськими засобами

Запитання: чи рекомендується лікування болю без конкретної причини знеболюючими лікарськими засобами при деменції, щоб досягти користі для пацієнтів ?

100	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо не проводити лікування знеболюючими лікарськими засобами без певних показань щодо болю при деменції.	
	Література: van Dam et al. (2020) PMID: 33342434 EAN-Guideline	
	89% консенсус	

Для пацієнтів із пізньою стадією деменції, чия здатність самовираження порушена, у клінічній практиці часто виникає питання, чи є ефективним лікування знеболюючими лікарськими засобами без конкретних показань за наявності болю, яке пацієнт не може назвати, наприклад, при збудженій поведінці.

У РКД проведено порівняння застосування парацетамолу з прийомом плацебо у 2 періоди по 6 тижнів з 1 тижнем перерви між ними у 95 осіб із деменцією з середньою або низькою якістю життя. Не виявлено впливу парацетамолу на якість життя, нездужання, нейропсихіатричні симптоми та біль (van Dam et al., 2020).

5.1.5 Запобігання падінням

Запитання: які заходи ефективні для запобігання падінням у людей з деменцією?

Падіння частіше трапляються у людей похилого віку, як з деменцією та і без неї і часто призводять травматичних пошкоджень. Тому важливо запобігати падінням.

У мета-аналізі результатів семи РКД із залученням 781 учасника (Chan et al. (2015)) показано, що фізичні тренування значно зменшують частоту падінь (0,68, 95% ДІ: 0,51-0,91).

101	Положення	Новий Станом на 2023
↑ Слабкий для цього (B)	Пропонується проведення фізичних тренувань для запобігання падіння у людей з деменцією.	
Частота падіння: Низький ⊕⊕⊕⊖	Література: Chan et al. (2015) PMID: 25304179	
	100% (сильний) консенсус	

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Є докази того, що фізичні тренування знижують частоту падінь у людей з деменцією. Фізична активність, ймовірно, також позитивно впливає на пацієнтів. При адекватному виконанні, ризиків для пацієнтів немає.

Достовірність доказів

Низький

Ризик упередженості: помірний, численні дослідження, великі розміри вибірки.

Безпосередність: безпосередньо вимірювані кінцеві точки.

Узгодженість результатів: нечіткий, неоднорідність досліджень і кінцевих точок.

Точність: помірна.

Упередженість публікації: незрозуміло.

Розмір ефекту: помірний.

Залежність доза-реакція: неясно.

Вплив змішувачів: неясно.

Цінності та переваги

Можна припустити, що більшість пацієнтів бажають запобігти падінням. Деякі люди уникають фізичних тренувань.

Ресурси

Може бути реалізовано самостійне навчання. Ресурси для професійного навчання обмежені.

Запитання: чи призводить зменшення використання ліків, що підвищують ризик падінь у людей з деменцією, до зниження частоти падінь або зниження ризику пов'язаних з падінням травм?

102	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Рекомендується уникати ліків, які підвищують ризик падінь у людей з деменцією.	
	Література: Scheel et al. (2022) PMID: 35982409 Додаткова література: De Vries et al. (2018) PMID: 29396189 Seppala et al. (2018a) PMID: 29402652 Seppala et al. (2018b) PMID: 29402646 Seppala et al. (2019) PMID: 30741371	
	100% (сильний) консенсус	

Немає жодного РКД, яке б конкретно вивчало зниження ризику падінь або травм у людей з деменцією, залежно від кількості препаратів, що приймалися.

У дослідженні 433 пацієнтів із деменцією на базі двох денних клінік, у 60,3% випадків виявлена поліпрагмазія (одночасний прийом >5 ліків) із високою часткою необґрунтованих призначень (Scheel та ін., 2022). У 19,4% пацієнтів фіксувалися падіння протягом 6 місяців. Кількість препаратів, що приймалися асоціювалась з підвищеним ризиком падінь, навіть після врахування коморбідної патології (OR = 1,152, p = 0,001).

5.1.6 Корекція нетримання сечі

Запитання: чи мають препарати для корекції імперативного нетримання сечі негативний вплив на когнітивні функції у пацієнтів із деменцією?

Нетримання сечі, яке частіше виникає у людей похилого віку, лікують препаратами з антихолінергічними ефектами, які можуть посилити когнітивні порушення при деменції.

Огляд 5 РКД та 13 обсерваційних досліджень за участю людей похилого віку з когнітивними порушеннями та без них повідомив про погіршення когнітивних функцій при лікуванні оксипутиніном (5 з 8 досліджень) і толтеродином (4 з 7 досліджень). Оксипутинін також був пов'язаний з психологічним і функціональним зниженням у людей з ХА (2 дослідження). Не було продемонстровано погіршення когнітивних функцій під час лікування троспіумом (6 досліджень), дарифенацином (3 дослідження), імідефенацином (2 дослідження) та фезотеродином (1 дослідження) (Duong et al., 2021).

103	Положення	Новий Станом на 2023
↑↑ категорично за (A)	Пацієнтам з деменцією та імперативним нетриманням сечі, при призначенні антихолінергічних препаратів, рекомендується використання троспіум, або дарифенацину, або імідефенацину, або фезотеродину, але не оксибутиніну або толтеродину.	
Когнітивне, функціональне або психологічне погіршення: Низький ⊕⊕⊖⊖	Література: Duong et al. (2021) PMID: 34213600	
	100% (сильний) консенсус	

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної Клінічної настанови лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами імідефенацин, фезотеродин, толтеродин в Україні не зареєстровані.*

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE) <u>Користь/Шкода</u> При мінімізації побічних ефектів антихолінергічних засобів центральної дії, можлива користь для пацієнтів. Використання відповідних речовин не пов'язане з будь-яким ризиком ушкодження. <u>Достовірність доказів</u> Низька. Ризик систематичної помилки: низький, численні дослідження. Прямолінійність: кінцеві точки, що прямо вимірювалися. Стабільність результатів: помірна. Точність: висока, кінцеві точки були виміряні адекватно. Упередженість публікації: незрозуміло. Розмір ефекту: малий. Залежність “доза-ефект”: невідомо. Рекомендації S3 по деменції - AWMF-Rg № 038-013. Рекомендації DGPPN та DGN, стор. 250. Вплив факторів, що заважають: невідомо. <u>Цінності та вподобання</u> Можна припустити, що пацієнти відчують якнайменше небажаних ефектів. Хочуть лікуватися від ургентного нетримання сечі. <u>Ресурси</u>

Необхідно уникати використання спазмолітиків з центральними антихолінергічними побічними ефектами.

5.1.7 Лікування дисфагії

Запитання: чи існують методи полегшення симптомів дисфагії у пацієнтів з деменцією?

104	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Ми пропонуємо вправи для голови, губ, язика, щік і на артикуляцію для пацієнтів із деменцією та дисфагією.	
	Література: Fetherstonhaugh et al. (2019) PMID: 31060734 Додаткова література: Chen et al. (2022) PMID: 36152018 Flynn et al. (2018) PMID: 30251253	
	94% консенсус	

Порушення ковтання (дисфагія) часто виникають при деменції, особливо на пізніх стадіях і ускладнюють прийом їжі та можуть призвести до аспірації їжі в легені, що пов'язано з ризиками ускладнень (наприклад, пневмонія).

В одному РКД (n=114) досліджували вплив оральних вправ та гігієни ротової порожнини у пацієнтів із деменцією Альцгеймера. Оральні вправи включали повороти голови, надування губ, випинання щік, витягування язика, вправи на артикуляцію та масаж слинних залоз. Порівняно з контрольною групою спостерігався позитивний вплив на ковтання слини, оральний діадохокінез і вимову складів (Chen et al., 2022).

У двох дослідженнях щодо зменшення аспірації загущеними рідинами отримані суперечливі результати, тому їх не можна використовувати для надання рекомендацій (Flynn et al., 2018).

5.1.7.1 Харчування за допомогою черезшкірної ендоскопічної перкутанної гастростоми (ЧПГ)

Запитання: чи позитивно впливає штучне харчування через ЧПГ - зонд на тривалість виживання та якість життя людей із помірною або

важкою деменцією та дисфагією порівняно з невикористанням штучного харчування?

105	Положення	Новий Станом на 2023
⇓ категорично проти (A)	Пацієнтам із прогресуючою деменцією не можна харчуватися через ЧПГ	
	Література: GKE DGIM/DGG (2016) Додаткова література: Davies et al. (2021) PMID: 34387363 Volkert et al. (2013)	
	Сила консенсусу: 94% консенсусу	

На запущеній стадії деменції часто виникають труднощі з ковтанням та харчуванням через рот. Тоді виникає питання, чи слід встановлювати ЧПГ, що є інвазивною процедурою.

Огляд використання шлункового зонда у людей з деменцією та труднощами з ковтанням спочатку показав, що не було РКД на цю тему. Ґрунтуючись на загальних 14 контрольованих нерандомізованих дослідженнях, які внесли різні цифри в різні аналізи (n=6203 особи з зондом, n=43511 без зонда), автори підсумовують, що немає жодних доказів того, що встановлення ЧПГ для годування подовжує час виживання, покращує якість життя, зменшує біль, зменшує поведінкові симптоми, покращує харчовий статус пацієнта або покращує психічне здоров'я опікунів. Існують слабкі докази збільшення шлункового тиску через зонди (Davies et al., 2021).

S3-LL Clinical Nutrition in Geriatrics містить такі рекомендації (Volkert et al., 2013): зондове та парентеральне харчування не можна рекомендувати людям із важкою та прогресуючою деменцією. Однак, рішення має прийматися індивідуально в кожному окремому випадку (рекомендація 35).

Рекомендація 106 була адаптована з ініціативи «Мудро вирішувати» Німецького товариства внутрішньої медицини для пацієнтів із прогресуючою деменцією. Фоновий текст говорить: «Пероральна нутритивна підтримка («обережне годування з рук») для пацієнтів із тяжкою деменцією (< 10 балів за Міні-обстеженням психічного статусу [MMSE]) є принаймні настільки ж ефективною щодо результатів смертності, аспіраційної пневмонії, функціонального стану та самопочуття, як зондове годування через ЧПГ. Пацієнти віддають перевагу природному харчуванню. Годування через зонд пов'язане зі збудженням, поширеним використанням механічних і

медикаментозних обмежень та загостренням пролежнів. Розміщення зондів для годування пов'язане з ризиком кровотечі та інфекції.

Слід забезпечувати пероральне харчування» (<https://www.klug-entscheiden.com/recommendations/geriatrie>).

Слід зазначити, що не існує жодного РКД, яке б порівнювало пероральне харчування з ЧПГ -харчуванням.

Від доказів до рекомендацій (зведені фактори GRADE)

Користь/школа: Немає доказів того, що ЧПГ -харчування має переваги над пероральним харчуванням у людей із прогресуючою деменцією з точки зору ефективності щодо ключових кінцевих точок. Процедура та розміщення трубки при черезшкірній ендоскопічній гастростомі (ЧЕГ) можуть завдати шкоди.

Достовірність доказів

Мала кількість

Ризик упередженості: нечіткі, великі обсерваційні дослідження, відсутність РКД

Безпосередність: безпосередньо вимірювані кінцеві точки

Постійність результатів: помірна

Точність: висока, кінцеві точки виміряно адекватно

Упередженість публікації: мало ймовірна

Розмір ефекту: неясно, немає РКД

Залежність доза-реакція: не застосовується

Вплив змішувачів: неясно

Цінності та переваги Постраждали, швидше за все, захочуть дієту, яка має найкраще співвідношення користі та потенційної шкоди.

Ресурси Зазвичай, можна використовувати ЧЕГ зонди. Пероральна нутритивна підтримка, зазвичай, доступна.

106	Положення	Новий Станом на 2023
↑ слабкий для цього (В)	Ми пропонуємо використовувати годування через шлунковий зонд у пацієнтів з легкою або помірною деменцією лише протягом обмеженого періоду часу, коли потрібно подолати кризову ситуацію зі значно неадекватним пероральним споживанням і коли низьке споживання їжі переважно спричинено потенційно оборотним захворюванням.	
	Література: ESPEN Guidelines on nutrition in dementia (2015) Додаткова література: Lee et al. (2021) PMID: 32736992 DEGAM-Leitlinie Demenz (Vollmar et al., 2008).	
	Сила консенсусу: 94% консенсусу	

Можуть бути ситуації, коли потрібна тимчасова ЧЕГ, щоб подолати медичний стан, який, як очікується, буде оборотним, і відновити здатність приймати їжу перорально.

Для прийняття рішення щодо показань до тимчасового розміщення ЧЕГ, посилання робиться на алгоритм надання допомоги згідно з рекомендаціями DEGAM № 12 щодо деменції (Vollmar et al., 2008).

5.1.8 Лікування гіпотрофії

Стосовно питань недоїдання при деменції, посилання робиться на рекомендації Німецького товариства харчової медицини (DGEM) з клінічного харчування в геріатрії (Volkert та ін., 2013, розділ 4.7; AWMF Реєстр № 073/019) (це Інструкція знаходиться на стадії оновлення).

6. Профілактика

Запитання: які втручання пропонуються для профілактики ЛКР або деменції?

107	Положення	Новий Станом на 2023
Рівень рекомендацій: ↑ слабкий для цього (B)	Ми пропонуємо лікувати артеріальну гіпертензію * з метою зниження ризику деменції.	
Зниження ризику випадкової деменції: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Peters et al. (2021) PMID: 36282295	
	95% консенсус	

*Для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії посилання на артеріальну гіпертензію НВЛ (станом на 2023 рік).

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікування гіпертонічної хвороби (артеріальної гіпертензії) в Україні відбувається відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)», затвердженого наказом МОЗ України від 12 вересня 2024 року № 1581.

108	Положення	Новий Станом на 2023
ЕК	Ми рекомендуємо враховувати потенційно модифіковані фактори ризику деменції під час консультування осіб для профілактики деменції.	
Зменшення випадкової деменції, фактори ризику розвитку деменції: Помірний ⊕⊕⊕⊖	Література: Yu et al. (2020) PMID: 32690803 Додаткова література: Livingston et al. (2020) PMID: 32738937	
	100% (сильний) консенсус	

Питання щодо того, як запобігти зниженню когнітивних функцій та розвитку деменції, все частіше задається окремими людьми, а також суб'єктами системи охорони здоров'я.

Комплексний мета-аналіз профілактики ХА у 153 РКД і 243 обсерваційних дослідженнях щодо 104 різних факторів ризику не показав жодних доказів ефективності будь-якого препарату, харчової добавки чи іншої речовини, немедикаментозного втручання для зменшення випадкової деменції за

проспективними РКД (Yu et al., 2020). Одна з причин цього, ймовірно, полягає в тому, що РКД охоплюють періоди, які є надто короткими, для визначення ефективності профілактики шляхом зменшення впливу факторів ризику.

Мета-аналіз також дає негативні рекомендації щодо замісної гормональної терапії та призначення інгібіторів ацетилхолінестерази для профілактики деменції (Yu et al., 2020).

Мета-аналіз із охоплення 28 008 пацієнтів у РКД показав значне зниження ризику виникнення деменції протягом періоду спостереження в середньому 4,6 роки (OR: 0,87, 95% ДІ: 0,75-0,99). Величина зниження ризику була модерована величиною зниження артеріального тиску (чим більше зниження артеріального тиску, тим більше зниження ризику розвитку деменції (Peters et al., 2022)).

Yu et al., 2020 на основі усіх включених досліджень (n=396), у тому числі обсерваційних, описують наступні фактори ризику розвитку деменції, як важливі в контексті профілактики деменції: низький рівень освіти, низька пізнавальна та фізична активність, поганий сон, ожиріння у середньому та старшому віці, депресія, стрес, діабет, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, гіпергомоцистеїнемія, травми голови, куріння (Yu et al., 2020).

Огляд комісії Lancet перераховує такі потенційно модифіковані фактори ризику (Livingston et al., 2020): низький рівень освіти, порушення слуху, травма голови, артеріальна гіпертензія, ожиріння, діабет, відсутність фізичних вправ, депресія, соціальна ізоляція, >21 одиниці алкоголю на тиждень, куріння, забруднення повітря.

Рекомендується знання цих факторів ризику та поради щодо них для загальної профілактики, а також щодо специфічної профілактики для здоров'я мозку.

Від доказів до рішення (зведені фактори GRADE)

Користь/Шкода

Лікування гіпертонії та контроль факторів ризику розвитку деменції, ймовірно, мають інші захисні ефекти, пов'язані зі здоров'ям, на додаток до можливого впливу на індивідуальний ризик деменції. Потенційні ризики залежать від конкретних заходів, які застосовуються для лікування гіпертонії або зменшення інших факторів ризику.

Надійність доказів (лікування артеріальної гіпертензії)

Помірний

Ризик упередження: низький.

Непрямість: перехід до деменції був включений лише, як вторинна або дослідницька кінцева точка в дослідженнях гіпертензії.

Узгодженість результатів: помірна узгодженість у дослідженнях.

Точність: добре, >20 000 пацієнтів на РКД із середньою тривалістю лікування 4,6 року.

Упередженість публікації: невідомо.

Розмір ефекту: малий ефект.

Залежність доза-реакція: не показано.

Вплив змішувачів: супутні захворювання.

Цінності та переваги

Можна припустити, що люди хочуть вжити заходів для запобігання деменції, особливо якщо вони мають додаткові наслідки для здоров'я та не мають або мають дуже незначні побічні ефекти чи інші навантаження.

Ресурси

У Німеччині доступні заходи, включаючи медикаменти, для лікування артеріальної гіпертензії.

7. Література

- Ahn, J., & Kim, M. (2023). Effects of exercise therapy on global cognitive function and depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 106, 104855. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104855>
- Ahn, J., & Kim, M. (2023). Effects of exercise therapy on global cognitive function and depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, 106, 104855. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104855>
- American Bar Association & American Psychological Association (2008). *Assessment of Older Adults with Diminished Capacities: A Handbook for Lawyers*. American Psychological Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
- American Psychiatric Association (2018). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5* (2. Aufl.). Deutsche Ausgabe herausgegeben von P. Falkai und H.-U. Wittchen, mitherausgegeben von M. Döpfner, W. Gaebel, W. Maier, W. Rief, H. Saß und M. Zaudig. Hogrefe.
- Appelbaum P. S. (2010). Consent in impaired populations. *Current neurology and neuroscience reports*, 10(5), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0123-5>
- Austin, C. A., Mohottige, D., Sudore, R. L., Smith, A. K., & Hanson, L. C. (2015). Tools to Promote Shared Decision Making in Serious Illness: A Systematic Review. *JAMA internal medicine*, 175(7), 1213–1221. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1679>
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD013069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
- Baiardi, S., Abu-Rumeileh, S., Rossi, M., Zenesini, C., Bartoletti-Stella, A., Polisch, B., Capellari, S., & Parchi, P. (2018). Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(2), 263–273. <https://doi.org/10.1002/acn3.697>
- Balhim, G. M., Falck, R. S., Barha, C. K., Starkey, S. Y., Bullock, A., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2022). Effects of exercise training on the cognitive function of older adults with different types of dementia: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*, bjsports-2021-104955. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104955>
- Ball, E. L., Owen-Booth, B., Gray, A., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & McCleery, J. (2020). Aromatherapy for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD003150. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150.pub3>
- Bandelow, B., Aden, I., Alpers, G., W., Benecke, C., Deckert, J., Domschke, K., Eckhardt-Henn, A., Geiser, F., Gerlach, A. L., Harfst, T., Hau, S., Hoffmann, S., Hoyer, J., Hunger-Schoppe, C., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I. B., Langs, G., Liebeck, H., Matzak, J., Ohly, M., Rüddel, H. P., Rudolf, S., Scheufele, E., Simon, R., Staats, H., Ströhle, A., Waldherr, B., Wedekind, D., Werner, A. M., Wiltink, J., Wolters, J. P., Zwanzger, P., & Beutel, M. E. (2021). *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2*. www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-028.html#756285617712979
- Battineni, G., Chintalapudi, N., Hossain, M. A., Losco, G., Ruocco, C., Sagaro, G. G., Traini, E., Nittari, G., & Amenta, F. (2022). Artificial Intelligence Models in the Diagnosis of Adult-Onset Dementia Disorders: A Review. *Bioengineering* (Basel, Switzerland), 9(8), 370. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080370>
- Battle, C. E., Abdul-Rahim, A. H., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & Quinn, T. J. (2021). Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network

meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 2(2), CD013306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>

Bayly, M., Morgan, D., Elliot, V., Kosteniuk, J., Froehlich Chow, A., Peacock, S., & O'Connell, M. E. (2021). Does early-stage intervention improve caregiver well-being or their ability to provide care to persons with mild dementia or mild cognitive impairment? A systematic review and meta-analysis. *Psychology and aging*, 36(7), 834–854. <https://doi.org/10.1037/pag0000642>

Beck, I. R., Schmid, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2014). Establishing robust cognitive dimensions for characterization and differentiation of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, frontotemporal dementia and depression. *International journal of geriatric psychiatry*, 29(6), 624–634. <https://doi.org/10.1002/gps.4045>

Bennett J. M., Hons, Chekaluk, E., Batchelor, J. (2016). Cognitive Tests and Determining Fitness to Drive in Dementia: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(9), 1904–1917. <https://doi.org/10.1111/jgs.14180>

Bergeron, D., Beaugregard, J. M., Guimond, J., Fortin, M. P., Houde, M., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R. W., Laforce, R. (2016). Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *Journal of Alzheimers Disease: JAD*, 49(3), 695-705.

Beynon, R., Sterne, J. A., Wilcock, G., Likeman, M., Harbord, R. M., Astin, M., Burke, M., Bessell, A., Ben-Shlomo, Y., Hawkins, J., Hollingworth, W., & Whiting, P. (2012). Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, 12, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-33>

Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane database of systematic reviews, 6(6), CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>

Biundo, R., Weis, L., Fiorenzato, E., Pistonesi, F., Cagnin, A., Bertoldo, A., Anglani, M., Cecchin, D., & Antonini, A. (2021). The contribution of beta-amyloid to dementia in Lewy body diseases: a 1-year follow-up study. *Brain communications*, 3(3), fcab180. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab180>

Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 62(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>

Bloudek, L. M., Spackman, D. E., Blankenburg, M., & Sullivan, S. D. (2011). Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 26(4), 627–645. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110458>

Boeve, B. F., Boxer, A. L., Kumfor, F., Pijnenburg, Y., & Rohrer, J. D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet. Neurology*, 21(3), 258–272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00341-0)

Braz de Oliveira, M. P., Moreira Padovez, R. F. C., Serrão, P. R. M. D. S., de Noronha, M. A., Cezar, N. O. C., & Andrade, L. P. (2023). Effectiveness of physical exercise at improving functional capacity in older adults living with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Disability and rehabilitation*, 45(3), 391–402. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2037744>

Brazil, K., Carter, G., Cardwell, C., Clarke, M., Hudson, P., Froggatt, K., McLaughlin, D., Passmore, P., & Kernohan, W. G. (2018). Effectiveness of advance care planning with family carers in dementia nursing homes: A paired cluster randomized controlled trial. *Palliative medicine*, 32(3), 603–612. <https://doi.org/10.1177/0269216317722413>

Brown Wilson, C., Arendt, L., Nguyen, M., Scott, T. L., Neville, C. C., & Pachana, N. A. (2019). Nonpharmacological Interventions for Anxiety and Dementia in Nursing Homes: A Systematic Review. *The Gerontologist*, 59(6), e731–e742. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz020>

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022). *Nationale* 240

DSMVersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.1. <https://doi.org/10.6101/AZQ/000496>. www.leitlinien.de/depression.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023 [cited: 2023-08-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000502. www.leitlinien.de/hypertonie.

<https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-erkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480> (Stand: 22.06.2023).

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a, Januar). ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a, Januar). ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b, Januar). ICD-11. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision. https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html

Burns, A., Bernabei, R., Bullock, R., Cruz Jentoft, A. J., Frölich, L., Hock, C., Raivio, M., Triau, E., Vandewoude, M., Wimo, A., Came, E., Van Baelen, B., Hammond, G. L., van Oene, J. C., & Schwalen, S. (2009). Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet. Neurology*, 8(1), 39–47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70261-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70261-8)

Cafferata, R. M. T., Hicks, B., & von Bastian, C. C. (2021). Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychological bulletin*, 147(5), 455–476. <https://doi.org/10.1037/bul0000325>

Caminiti, S. P., Ballarini, T., Sala, A., Cerami, C., Presotto, L., Santangelo, R., Fallanca, F., Vanoli, E. G., Gianolli, L., Iannaccone, S., Magnani, G., Perani, D., & BIOMARKAPD Project (2018). FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *NeuroImage. Clinical*, 18, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.019> 241

Canazei, M., Papousek, I., & Weiss, E. M. (2022). Light Intervention Effects on Circadian Activity Rhythm Parameters and Nighttime Sleep in Dementia Assessed by Wrist Actigraphy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Gerontologist*, 62(10), e614–e628. <https://doi.org/10.1093/geront/gnab168>

Chan, W. C., Yeung, J. W., Wong, C. S., Lam, L. C., Chung, K. F., Luk, J. K., Lee, J. S., & Law, A. C. (2015). Efficacy of physical exercise in preventing falls in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.007>

Chatzikonstantinou, S., McKenna, J., Karantali, E., Petridis, F., Kazis, D., & Mavroudis, I. (2021). Electroencephalogram in dementia with Lewy bodies: a systematic review. *Aging clinical and experimental research*, 33(5), 1197–1208. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01576-2>

Chee, J. N., Rapoport, M. J., Molnar, F., Herrmann, N., O'Neill, D., Marottoli, R., Mitchell, S., Tant, M., Dow, J., Ayotte, D., Lanctôt, K. L., McFadden, R., Taylor, J. P., Donaghy, P. C., Olsen, K., Classen, S., Elzohairy, Y., & Carr, D. B. (2017). Update on the Risk of Motor Vehicle Collision or Driving Impairment with Dementia: A Collaborative International Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of geriatric psychiatry: Official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(12), 1376–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.05.007>

Chen X. (2022). Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 47, 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.07.012>

Chen, J., Duan, Y., Li, H., Lu, L., Liu, J., & Tang, C. (2019). Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*, 14, 1243–1254. <https://doi.org/10.2147/CIA.S210062>

Chen, K., Li, H., Yang, L., Jiang, Y., Wang, Q., Zhang, J., & He, J. (2023). Comparative efficacy and safety of antidepressant therapy for the agitation of dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 15, 1103039. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1103039>

Chen, M. A., Liu, C. K., Yang, Y. H., Huang, S. T., Yen, C. W., Kabasawa, Y., & Huang, H. L. (2022). Clinical-based oral rehabilitation programme improved the oral diadochokinesis and swallowing function of older patients with dementia: A randomised controlled trial. *Journal of oral rehabilitation*, 49(12), 1163–1172. <https://doi.org/10.1111/joor.13375> 242

Chin, K. S., Yassi, N., Churilov, L., Masters, C. L., & Watson, R. (2020). Prevalence and clinical associations of tau in Lewy body dementias: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, 80, 184–193.

Chiu, H. Y., Chen, P. Y., Chen, Y. T., & Huang, H. C. (2018). Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 86, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.06.008>

Chui, H. C., & Ramirez-Gomez, L. (2015). Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0104-7>

Chung, S. J., Lee, Y. H., Yoo, H. S., Sohn, Y. H., Ye, B. S., Cha, J., & Lee, P. H. (2019). Distinct FP-CIT PET patterns of Alzheimer's disease with parkinsonism and dementia with Lewy bodies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(8), 1652–1660. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04315-6>

Cipriano, L., Oliva, M., Puoti, G., Signoriello, E., Bonavita, S., & Coppola, C. (2022). Is the pathology of posterior cortical atrophy clinically predictable?. *Reviews in the neurosciences*, 33(8), 849–858. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0003>

Clarfield A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 163(18), 2219–2229. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2219>

Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M., & AV-45-A16 Study Group (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 11(8), 669–678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)

Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., Pontecorvo, M. J., Hefti, F., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Krautkramer, M. J., Kung, H. F., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Reiman, E. P., Zehntner, S. P., Skovronsky, D. M., ... AV45-A07 Study Group (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305(3), 275–283. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>

Collij, L. E., Salvadó, G., Shekari, M., Lopes Alves, I., Reimand, J., Wink, A. M., Zwan, M., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Scheltens, P., Ikonomovic, M. D., Smith, A. P. L., Farrar, G., Molinuevo, J. L., Barkhof, F., Buckley, C. J., van Berckel, B. N. M., Gispert, J. D., ALFA study, & AMYPAD consortium (2021). Visual assessment of [18F]flutemetamol 243

PET images can detect early amyloid pathology and grade its extent. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(7), 2169–2182. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05174-2>

Csernus, E. A., Werber, T., Kamondi, A., & Horvath, A. A. (2022). The Significance of Subclinical Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in neurology*, 13, 856500. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.856500>

Cuingnet, R., Gerardin, E., Tessieras, J., Auzias, G., Lehericy, S., Habert, M. O., Chupin, M., Benali, H., Colliot, O., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage*, 56(2), 766–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.013>

Cumbo, E., & Lorig, L. D. (2010). Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy & behavior : E&B*, 17(4), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.015>

Cure, S., Abrams, K., Belger, M., Dell'agnello, G., & Happich, M. (2014). Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 42(1), 169–182. <https://doi.org/10.3233/JAD-131559>

Cure, S., Abrams, K., Belger, M., Dell'agnello, G., & Happich, M. (2014). Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 42(1), 169–182. <https://doi.org/10.3233/JAD-131559>

Davies, N., Barrado-Martín, Y., Vickerstaff, V., Rait, G., Fukui, A., Candy, B., Smith, C. H., Manthorpe, J., Moore, K. J., & Sampson, E. L. (2021). Enteral tube feeding for people with severe dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD013503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013503.pub2>

Davies, N., Schiowitz, B., Rait, G., Vickerstaff, V., & Sampson, E. L. (2019). Decision aids to support decision-making in dementia care: a systematic review. *International psychogeriatrics*, 31(10), 1403–1419. <https://doi.org/10.1017/S1041610219000826>

De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):946-55.

de Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J., & Bouter, L. M. (2003). How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *Journal of clinical epidemiology*, 56(3), 221–229. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00585-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00585-1) 244

de Vries, M., Seppala, L. J., Daams, J. G., van de Glind, E. M. M., Masud, T., van der Velde, N., & EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs (2018). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371.e1–371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>

Declercq T, Petrovic M, Azerman M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD007726.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017). Multimorbidität. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr.: 053-047.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. & Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. AWMF-Register-Nr.: 038-013.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. 2019 Im Internet (Stand: 13.04.2019), AWMF-Registernummer: 038-023: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-023l_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf

DGGG, DGPPN & DGN. (2020). Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die medizinische Praxis. Kohlhammer.

Doecke, J. D., Ward, L., Burnham, S. C., Villemagne, V. L., Li, Q. X., Collins, S., Fowler, C. J., Manuilova, E., Widmann, M., Rainey-Smith, S. R., Martins, R. N., Masters, C. L., & AIBL Research Group (2020). Elecsys CSF biomarker immunoassays demonstrate concordance with

amyloid-PET imaging. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00595-5>

Dolphin, H., Dyer, A. H., McHale, C., O'Dowd, S., & Kennelly, S. P. (2023). An Update on Apathy in Alzheimer's Disease. *Geriatrics* (Basel, Switzerland), 8(4), 75. <https://doi.org/10.3390/geriatrics8040075>

Driscoll, I., Troncoso, J. C., Rudow, G., Sojkova, J., Pletnikova, O., Zhou, Y., Kraut, M. A., Ferrucci, L., Mathis, C. A., Klunk, W. E., O'Brien, R. J., Davatzikos, C., Wong, D. F., & Resnick, S. M. (2012). Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta neuropathologica*, 124(6), 823–831. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1025-1>

Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., Minoshima, S., Schwaiger, M., & Kurz, A. (2005). Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(10), 1625–1632. 245

Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2016). Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 49(3), 617–631. <https://doi.org/10.3233/JAD-150692>

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., Molinuevo, J. L., Stomrud, E., Farotti, L., Ramakers, I. H. G. B., Tsolaki, M., Skarsgård, C., Åstrand, R., Wallin, A., Vyhnaek, M., Holmber-Clausen, M., Forlenza, O. V., Ghezzi, L., Ingelsson, M., Hoff, E. I., Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.003>

Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O., Minthon, L., Andreasen, N., Marcusson, J., Wallin, A., Rikkert, M. O., Tsolaki, M., Parnetti, L., Herukka, S. K., Hampel, H., De Leon, M. J., Schröder, J., Aarsland, D., ... van der Flier, W. M. (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean?. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 713–723.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.023>

Dunn, L. B., Nowrangi, M. A., Palmer, B. W., Jeste, D. V., & Saks, E. R. (2006). Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. *The American journal of psychiatry*, 163(8), 1323–1334. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.8.1323>

Duong, V., Iwamoto, A., Pennycuff, J., Kudish, B., & Iglesia, C. (2021). A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *International urogynecology journal*, 32(10), 2693–2702. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04909-5>

Dymek, M. P., Marson, D. C., & Harrell, L. (1999). Factor structure of capacity to consent to medical treatment in patients with Alzheimer's disease: An exploratory study. *Journal of Forensic Neuropsychology*, 1(1), 27–48. https://doi.org/10.1300/J151v01n01_03

Ellis, G., Gardner, M., Tsiachristas, A., Langhorne, P., Burke, O., Harwood, R. H., Conroy, S. P., Kircher, T., Somme, D., Saltvedt, I., Wald, H., O'Neill, D., Robinson, D., & Shepperd, S. (2017). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD006211. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006211.pub3>

Emre, M., Poewe, W., De Deyn, P. P., Barone, P., Kulisevsky, J., Pourcher, E., van Laar, T., Storch, A., Micheli, F., Burn, D., Durif, F., Pahwa, R., Callegari, F., Tenenbaum, N., & Strohmaier, C. (2014). Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clinical neuropharmacology*, 37(1), 9–16. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000010>

- Ersek, M., Sefcik, J. S., Lin, F. C., Lee, T. J., Gilliam, R., & Hanson, L. C. (2014). Provider staffing effect on a decision aid intervention. *Clinical nursing research*, 23(1), 36–53. <https://doi.org/10.1177/1054773812470840>
- Fantoni, E. R., Chalkidou, A., O'Brien, J. T., Farrar, G., & Hammers, A. (2018). A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 63(2), 783–796. <https://doi.org/10.3233/JAD-171093>
- Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Sadowsky, C. H., Meng, X., & Somogyi, M. (2013). A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(10), 745–752. <https://doi.org/10.1111/cns.12158>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American journal of roentgenology*, 149(2), 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Felton, N., Lewis, J. S., Cockburn, S. J., Hodgson, M., & Dawson, S. (2021). Pain Assessment for Individuals with Advanced Dementia in Care Homes: A Systematic Review. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 6(4), 101. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6040101>
- Ferguson, K. J., Cvoro, V., MacLulich, A. M. J., Shenkin, S. D., Sandercock, P. A. G., Sakka, E., & Wardlaw, J. M. (2018). Visual Rating Scales of White Matter Hyperintensities and Atrophy: Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 27(7), 1815–1821. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.028>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Ivnik, R. J., Wszolek, Z., Uitti, R., & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical neuropsychologist*, 20(4), 623–636. <https://doi.org/10.1080/13854040500376831> 247
- Ferreira, D., Perestelo-Pérez, L., Westman, E., Wahlund, L. O., Sarría, A., & Serrano-Aguilar, P. (2014). Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00047>
- Fetherstonhaugh, D., Haesler, E., & Bauer, M. (2019). Promoting mealtime function in people with dementia: A systematic review of studies undertaken in residential aged care. *International journal of nursing studies*, 96, 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.04.005>
- Fink, H. A., Linskens, E. J., Silverman, P. C., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Ouellette, J. M., Greer, N. L., Wilt, T. J., & Butler, M. (2020). Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Annals of internal medicine*, 172(10), 669–677. <https://doi.org/10.7326/M19-3888>
- Flynn, E., Smith, C. H., Walsh, C. D., & Walshe, M. (2018). Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD011077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011077.pub2>
- Fong, K. N., Ge, X., Ting, K. H., Wei, M., & Cheung, H. (2023). The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 38, 15333175231160682. <https://doi.org/10.1177/15333175231160682>
- Fong, K. N., Ge, X., Ting, K. H., Wei, M., & Cheung, H. (2023). The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 38, 15333175231160682. <https://doi.org/10.1177/15333175231160682>
- Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., DeCarli, C. S., Turner, R. S., Koeppe, R. A., Higdon, R., & Minoshima, S. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 130(Pt 10), 2616–2635. <https://doi.org/10.1093/brain/awm177>

Fowler, N. R., Perkins, A. J., Gao, S., Sachs, G. A., & Boustani, M. A. (2020). Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IU CHOICE) Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(3), 535–543.

Frederiksen, K. S., Cooper, C., Frisoni, G. B., Frölich, L., Georges, J., Kramberger, M. G., Nilsson, C., Passmore, P., Mantoan Ritter, L., Religa, D., Schmidt, R., Stefanova, E., Verdelho, A., Vandenbulcke, M., Winblad, B., & Waldemar, G. (2020). A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *European journal of neurology*, 27(10), 1805–1820. <https://doi.org/10.1111/ene.14412> 248

Fritzsch, K. H., Stieltjes, B., Schlindwein, S., van Bruggen, T., Essig, M., & Meinzer, H. P. (2010). Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 5(6), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s11548-010-0412-0>

Fuermaier, A. B., Piersma, D., de Waard, D., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Scheltens, P., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2017). Assessing fitness to drive-A validation study on patients with mild cognitive impairment. *Traffic injury prevention*, 18(2), 145–149. <https://doi.org/10.1080/15389588.2016.1232809>

Gifford, D. R., Holloway, R. G., & Vickrey, B. G. (2000). Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Archives of internal medicine*, 160(18), 2855–2862. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2855>

Gilbert, T., Bosquet, A., Thomas-Antérion, C., Bonnefoy, M., & Le Saux, O. (2017). Assessing capacity to consent for research in cognitively impaired older patients. *Clinical interventions in aging*, 12, 1553–1563. <https://doi.org/10.2147/CIA.S141905>

Gray, S. L., Hart, L. A., Perera, S., Semla, T. P., Schmader, K. E., & Hanlon, J. T. (2018). Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(2), 282–288. <https://doi.org/10.1111/jgs.15195>

Grisso, T., Appelbaum, P. S., & Hill-Fotouhi, C. (1997). The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 48(11), 1415–1419. <https://doi.org/10.1176/ps.48.11.1415>

Groen van de Ven, L., Smits, C., Elwyn, G., Span, M., Jukema, J., Eefsting, J., & Vernooij-Dassen, M. (2017). Recognizing decision needs: first step for collaborative deliberation in dementia care networks. *Patient education and counseling*, 100(7), 1329–1337. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.01.024>

Guedj, E., Varrone, A., Boellaard, R., Albert, N. L., Barthel, H., van Berckel, B., Brendel, M., Cecchin, D., Ekmekcioglu, O., Garibotto, V., Lammertsma, A. A., Law, I., Peñuelas, I., Semah, F., Traub-Weidinger, T., van de Giessen, E., Van Weehaeghe, D., & Morbelli, S. (2022). EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(2), 632–651. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05603-w>

Günak, M. M., Barnes, D. E., Yaffe, K., Li, Y., & Byers, A. L. (2021). Risk of Suicide Attempt in Patients With Recent Diagnosis of Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA psychiatry*, 78(6), 659–666. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0150> 249

Gurrera, R. J., Moye, J., Karel, M. J., Azar, A. R., & Armesto, J. C. (2006). Cognitive performance predicts treatment decisional abilities in mild to moderate dementia. *Neurology*, 66(9), 1367–1372. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210527.13661.d1>

Haberstroh, J., Müller, T., Knebel, M., Kaspar, R., Oswald, F., & Pantel, J. (2014). Can the Mini-Mental State Examination predict capacity to consent to treatment? *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 27(4), 151–159. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000113>

Han A. (2022). Mindfulness-Based Interventions for Older Adults with Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Clinical gerontologist*, 45(4), 763–776. <https://doi.org/10.1080/07317115.2021.1995561>

- Hänggi, J., Streffer, J., Jäncke, L., & Hock, C. (2011). Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 26(4), 719–734. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101260>
- Hanson, L. C., Carey, T. S., Caprio, A. J., Lee, T. J., Ersek, M., Garrett, J., Jackman, A., Gilliam, R., Wessell, K., & Mitchell, S. L. (2011). Improving decision-making for feeding options in advanced dementia: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(11), 2009–2016. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03629.x>
- Hanson, L. C., Zimmerman, S., Song, M. K., Lin, F. C., Rosemond, C., Carey, T. S., & Mitchell, S. L. (2017). Effect of the Goals of Care Intervention for Advanced Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, 177(1), 24–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7031>
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- Hazan, J., Wing, M., Liu, K. Y., Reeves, S., & Howard, R. (2023). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 94(2), 113–120. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329530>
- He, Y., Li, H., Huang, J., Huang, S., Bai, Y., Li, Y., & Huang, W. (2021). Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(8), 901–909. <https://doi.org/10.1177/02698811211030181> 250
- Health Quality Ontario (2014). The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*, 14(1), 1–64.
- Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 53(2), 713–729.
- Hird, M. A., Vesely, K. A., Fischer, C. E., Graham, S. J., Naglie, G., & Schweizer, T. A. (2017). Investigating Simulated Driving Errors in Amnestic Single- and Multiple-Domain Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 56(2), 447–452. <https://doi.org/10.3233/JAD-160995>
- Horvath, A. A., Papp, A., Zsuffa, J., Szucs, A., Luckl, J., Radai, F., Nagy, F., Hidasi, Z., Csukly, G., Barcs, G., & Kamondi, A. (2021). Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(8), 1982–1989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.050>
- Hsu, W. T., Esmaily-Fard, A., Lai, C. C., Zala, D., Lee, S. H., Chang, S. S., & Lee, C. C. (2017). Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(8), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.020>
- Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2022). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of sport and health science*, 11(2), 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- Iaccarino, L., Chiotis, K., Alongi, P., Almkvist, O., Wall, A., Cerami, C., Bettinardi, V., Gianolli, L., Nordberg, A., & Perani, D. (2017). A Cross-Validation of FDG- and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 59(2), 603–614. <https://doi.org/10.3233/JAD-170158>

- Iaccarino, L., Sala, A., Perani, D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(6), 1113–1120. <https://doi.org/10.1002/acn3.782>
- Ikonomic, M. D., Buckley, C. J., Abrahamson, E. E., Kofler, J. K., Mathis, C. A., Klunk, W. E., & Farrar, G. (2020). Post-mortem analyses of PiB and flutemetamol in diffuse and cored amyloid- β plaques in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 140(4), 463–476. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02175-1> 251
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011). Responderanalysen zu Memantin bei Alzheimer Demenz. Rapid Report A10-06.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008). Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Dementia Care Management. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03C.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Technische Unterstützungssysteme. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03B.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Kognitives Training/Kognitive Stimulation. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03A.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Strukturelle Bildgebung. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03D.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Strukturelle Aufklärung über die Erstdiagnose. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03E.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Beeinträchtigung und Biomarker-Nachweis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03F.
- Ivanouiu, A., Dricot, L., Gilis, N., Grandin, C., Lhommel, R., Quenon, L., & Hanseeuw, B. (2015). Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 43(3), 835–847. <https://doi.org/10.3233/JAD-140651>
- Iverson, D. J., Gronseth, G. S., Reger, M. A., Classen, S., Dubinsky, R. M., Rizzo, M., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (2010). Practice Parameter update: Evaluation and management of driving risk in dementia. *Neurology*, 74(16), 1316–1324. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181da3b0f>
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Pankratz, V. S., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2013). Brain β -amyloid load approaches a plateau. *Neurology*, 80(10), 890–896. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840bbe>
- Jagust, W., Reed, B., Mungas, D., Ellis, W., & Decarli, C. (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 69(9), 871–877. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16> 252
- Jelic, V., & Kowalski, J. (2009). Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(2), 129–142. <https://doi.org/10.1177/155005940904000211>
- Jensen, M., Agbata, I. N., Canavan, M., & McCarthy, G. (2015). Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(2), 130–143. <https://doi.org/10.1002/gps.4208>
- Joseph, P. G., O'Donnell, M. J., Teo, K. K., Gao, P., Anderson, C., Probstfield, J. L., Bosch, J., Khatib, R., & Yusuf, S. (2014). The Mini-Mental State Examination, Clinical Factors, and Motor Vehicle Crash Risk. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(8), 1419–1426. <https://doi.org/10.1111/jgs.12936>

Yoshida, K., Roberts, R., Suzuki, T., Lebowitz, B., Reeves, S., Howard, R., Abe, T., Mimura, M., & Uchida, H. (2017). Lack of Early Improvement with Antipsychotics is a Marker for Subsequent Nonresponse in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Analysis of CATIE-AD Data. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(7), 708–716. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.016>

Kalbe, E., Kessler, J., Calabrese, P., Smith, R., Passmore, A. P., Brand, M., & Bullock, R. (2004). DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>

Kang, S. H., Cho, H., Shin, J., Kim, H. R., Noh, Y., Kim, E. J., Lyoo, C. H., Jang, H., Kim, H. J., Koh, S. B., Na, D. L., Suh, M. K., & Seo, S. W. (2021). Clinical Characteristic in Primary Progressive Aphasia in Relation to Alzheimer's Disease Biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 84(2), 633–645. <https://doi.org/10.3233/JAD-210392>

Kaplow, J., Vandijck, M., Gray, J., Kanekiyo, M., Huyck, E., Traynham, C. J., Esquivel, R., Fagan, A. M., & Luthman, J. (2020). Concordance of Lumipulse cerebrospinal fluid t-tau/A β 42 ratio with amyloid PET status. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(1), 144–152. <https://doi.org/10.1002/alz.12000>

Kellermann, A. J., & Kloft, C. (2011). Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 31(5), 490–502. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.490>

Kelly, A. J., Luckett, T., Clayton, J. M., Gabb, L., Kochovska, S., & Agar, M. (2019). Advance care planning in different settings for people with dementia: A systematic review and narrative synthesis. *Palliative & supportive care*, 17(6), 707–719. <https://doi.org/10.1017/S1478951519000257>
253

Kemper, S., & Harden, T. (1999). Experimentally disentangling what's beneficial about elderspeak from what's not. *Psychology and aging*, 14(4), 656–670. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.14.4.656>

Kerklaan, B. J., van Berckel, B. N., Herholz, K., Dols, A., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2014). The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(7), 607–613. <https://doi.org/10.1177/1533317514524811>

Kim, K., Han, J. W., So, Y., Seo, J., Kim, Y. J., Park, J. H., Lee, S. B., Lee, J. J., Jeong, H. G., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2017). Cognitive Stimulation as a Therapeutic Modality for Dementia: A Meta-Analysis. *Psychiatry investigation*, 14(5), 626–639. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.626>

Kim, S. Y., Karlawish, J. H., & Caine, E. D. (2002). Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(2), 151–165.

Klie, T. (2020). Care und Case Management – Steuerung im Kontext von Pflegebedürftigkeit. In: Jacobs, K., Kuhlmeier, A., Greß, S., Klauber, J., Schwinger, A. (eds) *Pflege-Report 2020*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61362-7_11

Klug-entscheiden in der Geriatrie <https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/geriatrie> (letzter Abruf: 29.08.2023)

Koga, S., Josephs, K. A., Aiba, I., Yoshida, M., & Dickson, D. W. (2022). Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(9), 919–929. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328586>

Kokkinou, M., Beishon, L. C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Hyde, C., Ukoumunne, O., Worrall, R. E., Hayen, A., Desai, M., Ashok, A. H., Paul, E. J., Georgopoulou, A., Casoli, T., Quinn, T. J., & Ritchie, C. W. (2021). Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD010945. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010945.pub2>

Krupp S für die AG Assessment der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e. V., S1-Leitlinie Geriatisches Assessment der Stufe 2, Living Guideline, Version 11.07.2022, AWMF-Register-Nr. 084-002LG 254

La Joie, R., Ayakta, N., Seeley, W. W., Borys, E., Boxer, A. L., DeCarli, C., Doré, V., Grinberg, L. T., Huang, E., Hwang, J. H., Ikonomic, M. D., Jack, C., Jr, Jagust, W. J., Jin, L. W., Klunk, W. E., Kofler, J., Lesman-Segev, O. H., Lockhart, S. N., Lowe, V. J., Masters, C. L., Rabinovici, G. D. (2019). Multisite study of the relationships between antemortem [11C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(2), 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.09.001>

Laforce, R., Jr, Buteau, J. P., Paquet, N., Verret, L., Houde, M., & Bouchard, R. W. (2010). The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: A retrospective memory clinic study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 25(4), 324–332. <https://doi.org/10.1177/1533317510363468>

Lai, N. M., Chang, S. M. W., Ng, S. S., Tan, S. L., Chaiyakunapruk, N., & Stanaway, F. (2019). Animal-assisted therapy for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2019(11), CD013243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013243.pub2>

Lam, A. D., Sarkis, R. A., Pellerin, K. R., Jing, J., Dworetzky, B. A., Hoch, D. B., Jacobs, C. S., Lee, J. W., Weisholtz, D. S., Zepeda, R., Westover, M. B., Cole, A. J., & Cash, S. S. (2020). Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology*, 95(16), e2259–e2270. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010612>

Lamont, S., Jeon, Y. H., & Chiarella, M. (2013). Assessing patient capacity to consent to treatment: an integrative review of instruments and tools. *Journal of clinical nursing*, 22(17-18), 2387–2403. <https://doi.org/10.1111/jocn.12215>

Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8>

Laver, K., Milte, R., Dyer, S., & Crotty, M. (2017). A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Carer Focused and Dyadic Multicomponent Interventions for Carers of People With Dementia. *Journal of aging and health*, 29(8), 1308–1349. <https://doi.org/10.1177/0898264316660414>

Lee, C. W., Chen, J. Y., Ko, C. C., Chuang, M. H., Tsai, W. W., Sun, C. K., & Hung, K. C. (2022). Efficacy of methylphenidate for the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychopharmacology*, 239(12), 3743–3753. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06261-y> 255

Lee, Y. F., Hsu, T. W., Liang, C. S., Yeh, T. C., Chen, T. Y., Chen, N. C., & Chu, C. S. (2021). The Efficacy and Safety of Tube Feeding in Advanced Dementia Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(2), 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.035>

Leng, M., Zhao, Y., & Wang, Z. (2020). Comparative efficacy of non-pharmacological interventions on agitation in people with dementia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 102, 103489. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103489>

Lepow, B. (2019) Prämorbidities Leistungsniveau. In: R. Drechsler, D. Heinemann, Schellig, D. & W. Sturm (Eds.), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 3*. (S. 727-767). Göttingen: Hogrefe.

Lesman-Segev, O. H., La Joie, R., Iaccarino, L., Lobach, I., Rosen, H. J., Seo, S. W., Janabi, M., Baker, S. L., Edwards, L., Pham, J., Olichney, J., Boxer, A., Huang, E., Gorno-Tempini, M., DeCarli, C., Hepker, M., Hwang, J. L., Miller, B. L., Spina, S., Grinberg, L. T., ... Rabinovici, G. D. (2021). Diagnostic Accuracy of Amyloid versus 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission

Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Annals of neurology*, 89(2), 389–401. <https://doi.org/10.1002/ana.25968>

Leuzy, A., Savitcheva, I., Chiotis, K., Lilja, J., Andersen, P., Bogdanovic, N., Jelic, V., & Nordberg, A. (2019). Clinical impact of [18F]flutemetamol PET among memory clinic patients with an unclear diagnosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(6), 1276–1286. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04297-5>

Lewczuk, P., Esselmann, H., Otto, M., Maler, J. M., Henkel, A. W., Henkel, M. K., Eikenberg, O., Antz, C., Krause, W. R., Reulbach, U., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2004). Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau. *Neurobiology of aging*, 25(3), 273–281. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00086-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00086-1)

Liang, J. H., Shen, W. T., Li, J. Y., Qu, X. Y., Li, J., Jia, R. X., Wang, Y. Q., Wang, S., Wu, R. K., Zhang, H. B., Hang, L., Xu, Y., & Lin, L. (2019). The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Ageing research reviews*, 51, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.009>

Liedorp, M., Stam, C. J., van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., & Scheltens, P. (2010). Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(5), 432–437. <https://doi.org/10.1159/000278620> 256

Liew, T. M. (2020). Active case finding of dementia in ambulatory care settings: a comparison of three strategies. *European journal of neurology*, 27(10), 1867–1878. <https://doi.org/10.1111/ene.14353>

Lingler, J. H., Sereika, S. M., Butters, M. A., Cohen, A. D., Klunk, W. E., Knox, M. L., McDade, E., Nadkarni, N. K., Roberts, J. S., Tamres, L. K., & Lopez, O. L. (2020). A randomized controlled trial of amyloid positron emission tomography results disclosure in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1330–1337. <https://doi.org/10.1002/alz.12129>

Liu, J., & Wang, L. N. (2021). Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD011922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011922.pub4>

Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A. G., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G., & Filippini, G. (2020). Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD009628. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>

Lundberg, C., Johansson, K., Ball, K., Bjerre, B., Blomqvist, C., Braekhus, A., Brouwer, W. H., Bylsma, F. W., Carr, D. B., Englund, L., Friedland, R. P., Hakamies-Blomqvist, L., Klemetz, G., O'Neill, D., Odenheimer, G. L., Rizzo, M., Schelin, M., Seideman, M., Tallman, K., Viitanen, M., ... Winblad, B. (1997). Dementia and driving: an attempt at consensus. *Alzheimer disease and associated disorders*, 11(1), 28–37. <https://doi.org/10.1097/00002093-199703000-00006>

Man-Son-Hing, M., Marshall, S. C., Molnar, F. J., & Wilson, K. G. (2007). Systematic Review of Driving Risk and the Efficacy of Compensatory Strategies in Persons with Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(6), 878–884. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01177.x>

Marson, D. C., Chatterjee, A., Ingram, K. K., & Harrell, L. E. (1996). Toward a neurologic model of competency: Cognitive predictors of capacity to consent in Alzheimer's disease using three different legal standards. *Neurology*, 46(3), 666–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.666>

Mastwyk, M., Ames, D., Ellis, K. A., Chiu, E., & Dow, B. (2014). Disclosing a dementia diagnosis: what do patients and family consider important?. *International psychogeriatrics*, 26(8), 1263–1272. <https://doi.org/10.1017/S1041610214000751>

Mattos, M. K., Sereika, S. M., Beach, S. R., Kim, H., Klunk, W. E., Knox, M., Nadkarni, N. K., Parker, L. S., Roberts, J. S., Schulz, R., Tamres, L., & Lingler, J. H. (2019). Research Use of Ecological Momentary Assessment for Adverse Event Monitoring Following 257 Amyloid- β Results

Disclosure. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 71(4), 1071–1079. <https://doi.org/10.3233/JAD-190091>

Maust, D. T., Kim, H. M., Seyfried, L. S., Chiang, C., Kavanagh, J., Schneider, L. S., & Kales, H. C. (2015). Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA psychiatry*, 72(5), 438–445. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3018>

Maust, D. T., Strominger, J., Kim, H. M., Langa, K. M., Bynum, J. P. W., Chang, C. H., Kales, H. C., Zivin, K., Solway, E., & Marcus, S. C. (2021). Prevalence of Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Older Adults With Dementia in the US. *JAMA*, 325(10), 952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1195>

Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A. D., Hyman, B. T., Crain, B., Tang, M. X., & Phelps, C. H. (1998). Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. The New England journal of medicine*, 338(8), 506–511. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380804> Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., ... & Spiegelhalter, K. (2017). S3-Leitlinie nicht erholsamer schlaf/schlafstörungen. *Somnologie*, 21(1), 2-44.). (abgerufen am 29.08.2023)

McCleery, J., & Sharpley, A. L. (2020). Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD009178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub4>

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>

McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>

McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>

Meng, Y. H., Wang, P. P., Song, Y. X., & Wang, J. H. (2019). Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta- 258 analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(3), 1611–1624. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7129>

Min, J., Moon, W. J., Jeon, J. Y., Choi, J. W., Moon, Y. S., & Han, S. H. (2017). Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *AJR. American journal of roentgenology*, 208(3), 617–623. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16894>

Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of neurology*, 50(3), 358–365. <https://doi.org/10.1002/ana.1133>

Mintzer, J., Lanctôt, K. L., Scherer, R. W., Rosenberg, P. B., Herrmann, N., van Dyck, C. H., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., Porsteinsson, A. P., Lerner, A. J., Craft, S., Levey, A. I., Burke, W., Perin, J., Shade, D., & ADMET 2 Research Group (2021). Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 78(11), 1324–1332. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3356>

Mitchell A. J. (2009). CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(9), 966–975. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167791>

Mittal, D., Palmer, B. W., Dunn, L. B., Landes, R., Ghormley, C., Beck, C., Golshan, S., Blevins, D., & Jeste, D. V. (2007). Comparison of two enhanced consent procedures for patients with mild Alzheimer disease or mild cognitive impairment. *The American journal of geriatric psychiatry*:

official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry, 15(2), 163–167. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31802dd379>

Möhler, R., Renom, A., Renom, H., & Meyer, G. (2018). Personally tailored activities for improving psychosocial outcomes for people with dementia in long-term care. The Cochrane database of systematic reviews, 2(2), CD009812. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009812.pub2>

Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Pernecky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S., & de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 49(3), 390–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>

Motara, H., Olusoga, T., Russell, G., Jamieson, S., Ahmed, S., Brindle, N., Pillai, A., Scarsbrook, A. F., Patel, C. N., & Chowdhury, F. U. (2017). Clinical impact and diagnostic accuracy of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) brain imaging in patients with cognitive impairment: a tertiary 259 centre experience in the UK. Clinical radiology, 72(1), 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.08.003>

Moye, J., & Marson, D. C. (2007). Assessment of decision-making capacity in older adults: an emerging area of practice and research. The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences, 62(1), P3–P11. <https://doi.org/10.1093/geronb/62>.

Moye, J., Karel, M. J., Gurrera, R. J., & Azar, A. R. (2006). Neuropsychological predictors of decision-making capacity over 9 months in mild-to-moderate dementia. Journal of general internal medicine, 21(1), 78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00288.x>

Mühlbauer, V., Möhler, R., Dichter, M. N., Zuidema, S. U., Köpke, S., & Luijendijk, H. J. (2021). Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. The Cochrane database of systematic reviews, 12(12), CD013304. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013304.pub2>

Müller, T., Haberstroh, J., Knebel, M., Oswald, F., Kaspar, R., Kemper, C. J., Halder-Sinn, P., Schroeder, J., & Pantel, J. (2017). Assessing capacity to consent to treatment with cholinesterase inhibitors in dementia using a specific and standardized version of the MacArthur Competence Assessment Tool (MacCAT-T). International psychogeriatrics, 29(2), 333–343. <https://doi.org/10.1017/S104161021600154X>

Müller, T., Haberstroh, J., Knebel, M., Oswald, F., Weygandt, M., Schröder, J., Markwort, S., & Pantel, J. (2015). Comparison of Three Different Assessments of Capacity to Consent in Dementia Patients. GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry, 28(1), 21–29. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000119>

Musaeus, C. S., Nilsson, C., Cooper, C., Kramberger, M. G., Verdelho, A., Stefanova, E., Religa, D., Waldemar, G., & Frederiksen, K. S. (2021). Pharmacological Medical Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia: A Systematic Review. Current Alzheimer research, 18(9), 689–694. <https://doi.org/10.2174/1567205018666211126121529>

National Institute for Health and Care Excellence (2018). Dementia - Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline 97 - Methods, evidence and recommendations.

Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. Brain: a journal of neurology, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099> 260

Nguyen, H., Terry, D., Phan, H., Vickers, J., & McInerney, F. (2019). Communication training and its effects on carer and care-receiver outcomes in dementia settings: A systematic review. Journal of clinical nursing, 28(7-8), 1050–1069. <https://doi.org/10.1111/jocn.14697>

- Nicastro, N., Burkhard, P. R., & Garibotto, V. (2018). Scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in degenerative parkinsonism and dementia with Lewy bodies: A prospective study. *Journal of the neurological sciences*, 385, 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.039>
- Law, Z. K., Todd, C., Mehraram, R., Schumacher, J., Baker, M. R., LeBeau, F. E. N., Yarnall, A., Onofrj, M., Bonanni, L., Thomas, A., & Taylor, J. P. (2020). The Role of EEG in the Diagnosis, Prognosis and Clinical Correlations of Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(9), 616. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090616>
- Nihashi, T., Ito, K., & Terasawa, T. (2020). Diagnostic accuracy of DAT-OΦEKT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(8), 1984–1997. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04480-8>
- Nordberg, A., Carter, S. F., Rinne, J., Drzezga, A., Brooks, D. J., Vandenberghe, R., Perani, D., Forsberg, A., Långström, B., Scheinin, N., Karrasch, M., Någren, K., Grimmer, T., Miederer, I., Edison, P., Okello, A., Van Laere, K., Nelissen, N., Vandenbulcke, M., Garibotto, V., ... Herholz, K. (2013). A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(1), 104–114. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2237-2>
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 15(7), 673–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Orgeta, V., Leung, P., Del-Pino-Casado, R., Qazi, A., Orrell, M., Spector, A. E., & Methley, A. M. (2022). Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD009125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009125.pub3>
- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., & van Berckel, B. N. (2013). Amyloid imaging in clinical trials. *Alzheimer's research & therapy*, 5(4), 36. <https://doi.org/10.1186/alzrt195>
- Ottoy, J., Niemantsverdriet, E., Verhaeghe, J., De Roeck, E., Struyfs, H., Somers, C., Wyffels, L., Ceysens, S., Van Mossevelde, S., Van den Bossche, T., Van Broeckhoven, C., Ribbens, A., Bjerke, M., Stroobants, S., Engelborghs, S., & Staelens, S. (2019). Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, 261 amyloid- and 18F-FDG-PET imaging. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101771. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101771>
- Ozer, S., Young, J., Champ, C., & Burke, M. (2016). A systematic review of the diagnostic test accuracy of brief cognitive tests to detect amnesic mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(11), 1139–1150. <https://doi.org/10.1002/gps.4444>
- Palmer, B. W., Harmell, A. L., Dunn, L. B., Kim, S. Y., Pinto, L. L., Golshan, S., & Jeste, D. V. (2018). Multimedia Aided Consent for Alzheimer's Disease Research. *Clinical gerontologist*, 41(1), 20–32. <https://doi.org/10.1080/07317115.2017.1373177>
- Park, J., Jeong, E., & Seomun, G. (2018). The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of advanced nursing*, 74(12), 2742–2754. <https://doi.org/10.1111/jan.13810>
- Parmera, J. B., Coutinho, A. M., Aranha, M. R., Studart-Neto, A., de Godoi-Carneiro, C., de Almeida, I. J., Fontoura-Solla, D. J., Ono, C. R., Barbosa, E. R., Nitrini, R., Buchpiguel, C. A., Brucki, S. M. D. (2021). FDG-PET Patterns Predict Amyloid Deposition and Clinical Profile in Corticobasal Syndrome. *Movement Disorders*, 36(3), 651–661.
- Parsons, C., Lim, W. Y., Loy, C., McGuinness, B., Passmore, P., Ward, S. A., & Hughes, C. (2021). Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009081.pub2>
- Patnode, C. D., Perdue, L. A., Rossom, R. C., Rushkin, M. C., Redmond, N., Thomas, R. G., Lin, J. S. (2020). Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the

U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Report No.: 19-05257-EF-1.

Pennington, C., Davey, K., Ter Meulen, R., Coulthard, E., & Kehoe, P. G. (2018). Tools for testing decision-making capacity in dementia. *Age and ageing*, 47(6), 778–784. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy096>

Perini, G., Rodriguez-Vieitez, E., Kadir, A., Sala, A., Savitcheva, I., & Nordberg, A. (2021). Clinical impact of 18F-FDG-PET among memory clinic patients with uncertain diagnosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(2), 612–622. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04969-7>

Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., de Waard, D., De Deyn, P. P., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J. A., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2018a). The MMSE should not be the sole indicator of fitness to drive in mild Alzheimer's dementia. *Acta Neurologica Belgica*, 118, 637–642. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-1036-3>

Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., De Waard, D., Davidse, R. J., De Groot, J., Doumen, M. J. A., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Scheltens, P., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., De Deyn, P. P., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2018b). Assessing Fitness to Drive in Patients With Different Types of Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 32(1), 70–75. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000221>

Piersma, D., Fuermaier, A. B., de Waard, D., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2016). Prediction of Fitness to Drive in Patients with Alzheimer's Dementia. *PloS one*, 11(2), e0149566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149566>

Pisani, S., Mueller, C., Huntley, J., Aarsland, D., & Kempton, M. J. (2021). A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(10), 1471–1487. <https://doi.org/10.1002/gps.5581>

Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG; CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):682-91.

Poth, A., Penger, S., Knebel, M., Müller, T., Pantel, J., Oswald, F., & Haberstroh, J. (2022). Empowering patients with dementia to make legally effective decisions: a randomized controlled trial on enhancing capacity to consent to treatment. *Aging & mental health*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.2024797>

Prestia, A., Caroli, A., Herholz, K., Reiman, E., Chen, K., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Translational Outpatient Memory Clinic Working Group, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013). Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(6), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.016>

Prestia, A., Caroli, A., Wade, S. K., van der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., Barkhof, F., Teunissen, C. E., Wall, A., Carter, S. F., Schöll, M., Choo, I. H., Nordberg, A., Scheltens, P., & Frisoni, G. B. (2015). Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(10), 1191–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.12.001263>

Pu, L., Chen, H., Jones, C., & Moyle, W. (2023). Family Involvement in Pain Management for People Living With Dementia: An Integrative Review. *Journal of family nursing*, 29(1), 43–58. <https://doi.org/10.1177/10748407221114502>

Qian, J., Wolters, F. J., Beiser, A., Haan, M., Ikram, M. A., Karlawish, J., Langbaum, J. B., Neuhaus, J. M., Reiman, E. M., Roberts, J. S., Seshadri, S., Tariot, P. N., Woods, B. M., Betensky, R. A., & Blacker, D. (2017). APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for

prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS medicine*, 14(3), e1002254. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002254>

Quek, Y. E., Fung, Y. L., Cheung, M. W., Vogrin, S. J., Collins, S. J., & Bowden, S. C. (2022). Agreement Between Automated and Manual MRI Volumetry in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 56(2), 490–507. <https://doi.org/10.1002/jmri.28037>

Rabinovici, G. D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-Segev, O. H., Romanoff, J., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., & Carrillo, M. C. (2019). Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*, 321(13), 1286–1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>

Ramirez-Gomez, L., Zheng, L., Reed, B., Kramer, J., Mungas, D., Zarow, C., Vinters, H., Ringman, J. M., & Chui, H. (2017). Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 44(1-2), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000477344>

Ranasinghe, K. G., Kudo, K., Hinkley, L., Beagle, A., Lerner, H., Mizuiri, D., Findlay, A., Miller, B. L., Kramer, J. H., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Rankin, K. P., Garcia, P. A., Kirsch, H. E., Vossel, K., & Nagarajan, S. S. (2022). Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 145(2), 744–753. <https://doi.org/10.1093/brain/awab442>

Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>

Rapoport, M. J., Chee, J. N., Carr, D. B., Molnar, F., Naglie, G., Dow, J., Marottoli, R., Mitchell, S., Tant, M., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Taylor, J. P., Donaghy, P. C., Classen, S., & O'Neill, D. (2018). An International Approach to Enhancing a National Guideline on Driving and Dementia. *Current psychiatry reports*, 20(3), 16. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0879-x> 264

Reitz C. (2015). Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert review of molecular diagnostics*, 15(3), 339–348. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1002469>

Ritter, A. R., Leger, G. C., Miller, J. B., & Banks, S. J. (2017). Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases?. *Alzheimer disease and associated disorders*, 31(3), 187–191. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000181>

Rogowska, M., Thornton, M., Creese, B., Velayudhan, L., Aarsland, D., Ballard, C., Tsamakis, K., Stewart, R., & Mueller, C. (2022). Implications of Adverse Outcomes Associated with Antipsychotics in Older Patients with Dementia: A 2011-2022 Update. *Drugs & aging*, 40(1), 21–32. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00992-5>

Roher, A. E., Maarouf, C. L., Sue, L. I., Hu, Y., Wilson, J., & Beach, T. G. (2009). Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 14(7), 493–501. <https://doi.org/10.3109/13547500903108423>

Rubright, J., Sankar, P., Casarett, D. J., Gur, R., Xie, S. X., & Karlawish, J. (2010). A memory and organizational aid improves Alzheimer disease research consent capacity: results of a randomized, controlled trial. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 18(12), 1124–1132. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181dd1c3b>

Russ, T. C., & Morling, J. R. (2012). Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012(9), CD009132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2>

Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., Senda, K., Murayama, S., Ishii, K., Takao, M., Beach, T. G., Rowe, C. C., Leverenz, J. B., Ghetti, B., Ironside, J. W., Catafau, A. M., Stephens, A. W., Mueller, A., Koglin, N., Hoffmann, A., ... Florbetaben Phase 3 Study Group (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(8), 964–974. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>

Sævareid, T. J. L., Thoresen, L., Gjerberg, E., Lillemoen, L., & Pedersen, R. (2019). Improved patient participation through advance care planning in nursing homes-A cluster randomized clinical trial. *Patient education and counseling*, 102(12), 2183–2191. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.06.001>

Saragih, I. D., Tonapa, S. I., Saragih, I. S., & Lee, B. O. (2022a). Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of 265 randomized controlled studies. *International journal of nursing studies*, 128, 104181. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104181>

Saragih, I. D., Tonapa, S. I., Yao, C. T., Saragih, I. S., & Lee, B. O. (2022b). Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 29(6), 883–903. <https://doi.org/10.1111/jpm.12830>

Schatz, T., Haberstroh, J., Bindel, K., Oswald, F., Pantel, J., Paulitsch, M., Konopik, N., & Knopf, M. (2017). Improving comprehension in written medical informed consent procedures. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 30(3), 97–108. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000169>

Scheel, J., Luttenberger, K., Graessel, E., Kratzer, A., & Donath, C. (2022). Predictors of falls and hospital admissions in people with cognitive impairment in day-care: role of multimorbidity, polypharmacy, and potentially inappropriate medication. *BMC geriatrics*, 22(1), 682. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03346-3>

Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>

Schlag, B., Zwicker, L., & Gehlert, T. (2019). Entwicklung und Evaluation einer Rückmeldefahrt für ältere PKW-Fahrer. Forschungsbericht Nr.61. Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V.; Berlin.

Seppala, L. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., Ploegmakers, K. J., de Vries, M., Wermelink, A. M. A. T., van der Velde, N., & EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs (2018b). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 372.e1–372.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.099>

Seppala, L. J., van der Velde, N., Masud, T., Blain, H., Petrovic, M., van der Cammen, T. J., Szczerbińska, K., Hartikainen, S., Kenny, R. A., Ryg, J., Eklund, P., Topinková, E., Mair, A., Laflamme, L., Thaler, H., Bahat, G., Gutiérrez-Valencia, M., Caballero-Mora, M. A., Landi, F., Emmelot-Vonk, M. H., ... EuGMS Special Interest Group on Pharmacology (2019). EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Drugs & aging*, 36(4), 299–307. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0622-7>

Seppala, L. J., Wermelink, A. M. A. T., de Vries, M., Ploegmakers, K. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., van der Velde, N., & EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs (2018a). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. 266 Psychotropics. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371.e11–371.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>

Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V. M.,

- Trojanowski, J. Q., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*, 65(4), 403–413. <https://doi.org/10.1002/ana.21610>
- Sherman, D. S., Mauser, J., Nuno, M., & Sherzai, D. (2017). The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychology review*, 27(4), 440–484. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9363-3>
- Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *Journal of neurology*, 262(6), 1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7732-5>
- Smailagic, N., Lafortune, L., Kelly, S., Hyde, C., & Brayne, C. (2018). 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 64(4), 1175–1194. <https://doi.org/10.3233/JAD-171125>
- Smailagic, N., Vacante, M., Hyde, C., Martin, S., Ukoumunne, O., & Sachpekidis, C. (2015). ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD010632. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010632.pub2>
- Snyder, E. A., Caprio, A. J., Wessell, K., Lin, F. C., & Hanson, L. C. (2013). Impact of a decision aid on surrogate decision-makers' perceptions of feeding options for patients with dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(2), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.10.011>
- Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., Nacmias, B., Pasquier, F., Popescu, B. O., Rektorova, I., Religa, D., Rusina, R., Rossor, M., Schmidt, R., Stefanova, E., Warren, J. D., Scheltens, P., & EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European journal of neurology*, 19(9), 1159–1179. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x>
- Span, M., Smits, C., Jukema, J., Groen-van de Ven, L., Janssen, R., Vernooij-Dassen, M., Eefsting, J., & Hettinga, M. (2015). An Interactive Web Tool for Facilitating Shared Decision-Making in Dementia-Care Networks: A Field Study. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 128. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.0012>
- Sturman E. D. (2005). The capacity to consent to treatment and research: a review of standardized assessment tools. *Clinical psychology review*, 25(7), 954–974. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.04.010>
- Sudo, F. K., & Laks, J. (2017). Financial capacity in dementia: a systematic review. *Aging & mental health*, 21(7), 677–683. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1226761>
- Sun, Y., Ji, M., Leng, M., & Wang, Z. (2022). Which cognitive behavioral therapy delivery formats work for depressive symptoms in dementia caregivers? - A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of affective disorders*, 308, 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.055>
- Swann, P., & O'Brien, J. T. (2019). Management of visual hallucinations in dementia and Parkinson's disease. *International psychogeriatrics*, 31(6), 815–836. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001400>
- Tan, J. S. I., Cheng, L. J., Chan, E. Y., Lau, Y., & Lau, S. T. (2022). Light therapy for sleep disturbances in older adults with dementia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep medicine*, 90, 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.013>
- Tan, M. S., Yu, J. T., Tan, C. C., Wang, H. F., Meng, X. F., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X. C., & Tan, L. (2015). Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 43(2), 589–603. <https://doi.org/10.3233/JAD-140837>
- Taswell, C., Villemagne, V. L., Yates, P., Shimada, H., Leyton, C. E., Ballard, K. J., Piguet, O., Burrell, J. R., Hodges, J. R., & Rowe, C. C. (2015). 18F-FDG PET Improves Diagnosis in Patients

with Focal-Onset Dementias. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(10), 1547–1553. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.161067>

Tesky, V. A., Haberstroh, J., Liener, U. C., Eschenbach, D., Müller, N. H. & Pantel, J. (2021). Besondere Situationen der Einwilligungsfähigkeit - Einwilligung von Menschen mit kognitiven Einschränkungen in medizinische Maßnahmen. In U. C. Liener, M. J. Raschke, D. C. Wirtz, B. Kladny, C. Becker und K. Rapp (Hrsg.), *Weißbuch Alterstraumatologie und Orthogeriatric* (S. 68–71). Kohlhammer.

Toepper, M., & Falkenstein, M. (2019). Driving fitness in different forms of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(10), 2186–2192. <https://doi.org/10.1111/jgs.16077> 268

Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Chan, F. C., Hirai, H. W., Kwok, T. C., & Wong, S. Y. (2019). Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(1), 121–130. <https://doi.org/10.1002/cpt.1104>

Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Hirai, H. W., Wong, S. Y., & Kwok, T. C. (2015). Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 175(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>

Tumani H., Petereit H.-F. et al., *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie*, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Online: www.dgn.org/leitlinien

Turk, K., & Dugan, E. (2014). Research Brief: A Literature Review of Frontotemporal Dementia and Driving. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(5), 404–408. <https://doi.org/10.1177/153333> Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 53(2), 713–729. <https://doi.org/10.3233/JAD-16027617513518656>

van Dam, P. H., Achterberg, W. P., Husebo, B. S., & Caljouw, M. A. A. (2020). Does paracetamol improve quality of life, discomfort, pain and neuropsychiatric symptoms in persons with advanced dementia living in long-term care facilities? A randomised double-blind placebo-controlled crossover (Q-PID) trial. *BMC medicine*, 18(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01858-6>

Van der Steen, J. T., Smaling, H. J., van der Wouden, J. C., Bruinsma, M. S., Scholten, R. J., & Vink, A. C. (2018). Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD003477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003477.pub4>

Van Duinkerken, E., Farme, J., Landeira-Fernandez, J., Dourado, M. C., Laks, J., & Mograbi, D. C. (2018). Medical and Research Consent Decision-Making Capacity in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 65(3), 917–930. <https://doi.org/10.3233/JAD-180311>

van Harten, A. C., Kester, M. I., Visser, P. J., Blankenstein, M. A., Pijnenburg, Y. A., van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2011). Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(3), 353–366. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.086>

van Maurik, I. S., Vos, S. J., Bos, I., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Barkhof, F., Frolich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., Rütger, E., Nobili, F., Frisoni, G. B., Spuru, L., Freund-Levi, Y., Wallin, A. K., Hampel, H., Soininen, H., 269 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *The Lancet. Neurology*, 18(11), 1034–1044. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30283-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30283-2)

Vemuri, P., Simon, G., Kantarci, K., Whitwell, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Gunter, J. L., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Jack, C. R. Jr. (2011). Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI Intervention: Differential-STAND. *Neuroimage*, 55(2), 522–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.073>

- Verreault, P., Turcotte, V., Ouellet, M. C., Robichaud, L. A., & Hudon, C. (2021). Efficacy of cognitive-behavioural therapy interventions on reducing burden for caregivers of older adults with a neurocognitive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*, 50(1), 19–46. <https://doi.org/10.1080/16506073.2020.1819867>
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoëke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 69(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>
- Volandes, A. E., Paasche-Orlow, M. K., Barry, M. J., Gillick, M. R., Minaker, K. L., Chang, Y., Cook, E. F., Abbo, E. D., El-Jawahri, A., & Mitchell, S. L. (2009). Video decision support tool for advance care planning in dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, b2159. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2159>
- Volkert, D., Bauer, J. M., Frühwald, T., Gerke, I., Lechleitner, M., Lenzen-Großimlinghaus, R., Wirth, R., Sieber, C., DGEM Steering Committee (2013). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. Klinische Ernährung in der Geriatrie - Teil des laufenden S3-Leitlinienprojekts Klinische Ernährung. Aktuelle Ernährungsmedizin, 38(03), 1-48. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343169>
- Volkert, D., Chourdakis, M., Faxen-Irving, G., Frühwald, T., Landi, F., Suominen, M. H., Vandewoude, M., Wirth, R., & Schneider, S. M. (2015). ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 34(6), 1052–1073. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.09.004>
- Vollmann, J. (2008). Patientenselbstbestimmung und Selbstbestimmungsfähigkeit. Beiträge zur Klinischen Ethik. Kohlhammer.
- Vollmann, J., Bauer, A., Danker-Hopfe, H., & Helmchen, H. (2003). Competence of mentally ill patients: a comparative empirical study. *Psychological medicine*, 33(8), 1463–1471. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008389> 270
- Vollmar, H., Mand, P., & Butzlaff, M. E. (2008). DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz.
- Vossel, K. A., Beagle, A. J., Rabinovici, G. D., Shu, H., Lee, S. E., Naasan, G., Hegde, M., Cornes, S. B., Henry, M. L., Nelson, A. B., Seeley, W. W., Geschwind, M. D., Gorno-Tempini, M. L., Shih, T., Kirsch, H. E., Garcia, P. A., Miller, B. L., & Mucke, L. (2013). Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 70(9), 1158–1166. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.136>
- Vossel, K. A., Ranasinghe, K. G., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Honma, S. M., Dowling, A. F., Darwish, S. M., Van Berlo, V., Barnes, D. E., Mantle, M., Karydas, A. M., Coppola, G., Roberson, E. D., Miller, B. L., Garcia, P. A., Kirsch, H. E., Mucke, L., & Nagarajan, S. S. (2016). Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 80(6), 858–870. <https://doi.org/10.1002/ana.24794>
- Wang, Y., Liu, M., Tan, Y., Dong, Z., Wu, J., Cui, H., Shen, D., & Chi, I. (2022). Effectiveness of Dance-Based Interventions on Depression for Persons With MCI and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*, 12, 709208. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.709208>
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Lai, Y., Treister, V., Thompson, Y., Schneider, R., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2021). Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n532. <https://doi.org/10.1136/bmj.n532>
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Thompson, Y., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2019). Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 171(9), 633–642. <https://doi.org/10.7326/M19-0993>
- Weissberger, G. H., Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W., & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild

Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, 27(4), 354–388. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9360-6>

Westman, E., Cavallin, L., Muehlboeck, J. S., Zhang, Y., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & AddNeuroMed consortium (2011). Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PloS one*, 6(7), e22506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022506>

Westman, E., Wahlund, L. O., Foy, C., Poppe, M., Cooper, A., Murphy, D., Spenger, C., Lovestone, S., & Simmons, A. (2010). Combining MRI and MRS to distinguish between 271 Alzheimer's disease and healthy controls. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 22(1), 171–181. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100168>

Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Graff-Radford, J., Duffy, J. R., Clark, H. M., Machulda, M. M., Botha, H., Utianski, R. L., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Strand, E. A., Ertekin-Taner, N., Jack, C. R., Lowe, V. J., & Josephs, K. A. (2020). Longitudinal Amyloid- β PET in Atypical Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 74(1), 377–389. <https://doi.org/10.3233/JAD-190699>

Willemse, E. A. J., Tijms, B. M., van Berckel, B. N. M., Le Bastard, N., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Teunissen, C. E. (2021). Comparing CSF amyloid-beta biomarker ratios for two automated immunoassays, Elecsys and Lumipulse, with amyloid PET status. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 13(1), e12182. <https://doi.org/10.1002/dad2.12182>

Wilson, J. M. G., & Jungner, G. (1968). Principles and practice of screening for disease. *Public health papers*, 34. Geneva: World Health Organization. Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 62(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>

Wong, Y. L., Cheng, C. P. W., Wong, C. S. M., Wong, S. N., Wong, H. L., Tse, S., Wong, G. H. Y., & Chan, W. C. (2021). Cognitive Stimulation for Persons with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi: Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 31(3), 55–66. <https://doi.org/10.12809/eaap2102>

Woods, B., O'Philbin, L., Farrell, E. M., Spector, A. E., & Orrell, M. (2018). Reminiscence therapy for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD001120. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001120.pub3>

Xu, X. Y., Kwan, R. Y. C., & Leung, A. Y. M. (2020). Behavioural activation for family dementia caregivers: A systematic review and meta-analysis. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 41(5), 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.02.003>

Xu, Z., Sun, W., Zhang, D., Chung, V. C., & Wong, S. Y. (2022). Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for depressive symptoms in mild cognitive impairment: systematic review with network meta-analysis. *Aging & mental health*, 26(11), 2129–2135. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1998356>

Zhang, S., Han, D., Tan, X., Feng, J., Guo, Y., & Ding, Y. (2012). Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*, 66(2), 185–198. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x>

Zhang, S., Zhen, K., Su, Q., Chen, Y., Lv, Y., & Yu, L. (2022). The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 15700. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315700>

Zhou, S., Chen, S., Liu, X., Zhang, Y., Zhao, M., & Li, W. (2022). Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1216. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031216>

Zhou, Y., & Li, L. D. (2022). Exercise training for cognitive and physical function in patients with mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(34), e30168. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030168>

Додатки

Додаток 1

Міні-тест для оцінки когнітивного статусу (MMSE)

Прізвище _____ Вік _____

Інструкція: Слова, надруковані жирним шрифтом, дослідник повинен читати пацієнту голосно, чітко і повільно. У круглих дужках наводяться завдання або запитання для заміни. Перевірка повинна проводитися без сторонніх осіб і на рідній мові пацієнта. Якщо відповідь неправильна, обведіть 0, а якщо правильна – 1. Почніть з наступних двох запитань:

Чи є у Вас будь-які проблеми з пам'яттю?

Дозвольте задати Вам декілька запитань для перевірки Вашої пам'яті?

ВІДПОВІДЬ

БАЛ (обведіть одну цифру)

ОРІЄНТАЦІЯ У ЧАСІ

Який зараз рік?	_____	0	1
Яка зараз пора року?	_____	0	1
Який зараз місяць?	_____	0	1
Який сьогодні день тижня?	_____	0	1
Яке сьогодні число?	_____	0	1

ОРІЄНТАЦІЯ У ПРОСТОРІ*

Де ми знаходимося?

В якій країні (області)?	_____	0	1
В якій місцевості (місто або село)?	_____	0	1
В якому місті або селі (або районі)?	_____	0	1
В якій будівлі (назва або тип)?	_____	0	1
На якому поверсі (номер кабінету або адреса)?	_____	0	1

* Можна замінити питання відповідно до місцезнаходження

РЕЄСТРАЦІЯ*

Слухайте уважно. Я зараз назву три слова. Потім Ви їх повторите. Готові?

Ось ці слова: **ЯБЛУКО** (пауза), **КОПІЙКА** (пауза), **СТІЛ** (пауза). А зараз повторіть ці слова.

* Можна повторювати слова до 5 разів, проте кількість балів поставте за першу спробу.

ЯБЛУКО	_____	0	1
КОПІЙКА	_____	0	1
СТІЛ	_____	0	1

А зараз запам'ятаєте ці слова. Через декілька хвилин я Вас попрошу ще раз мені їх назвати.

* Можна назвати і записати інші слова (наприклад, ПОНІ, гривна, АПЕЛЬСИН) і використати їх для повторної перевірки.

УВАГА І РАХУВАННЯ (ВІДНІМАННЯ СІМОК)*

А зараз я Вас попрошу від 100 відняти 7. Від отриманого числа відніміть ще раз 7 і так від кожної отриманої цифри і віднімайте 7 до тих пір, поки я Вас не зупиню.

Скільки буде, якщо від 100 відняти 7? (93)	_____	0	1
Якщо потрібно, скажіть: "Продовжуйте" (86)	_____	0	1
Якщо потрібно, скажіть: "Продовжуйте" (79)	_____	0	1
Якщо потрібно, скажіть: "Продовжуйте" (72)	_____	0	1
Якщо потрібно, скажіть: "Продовжуйте" (65)	_____	0	1

* Тільки якщо пацієнт відмовляється виконувати це завдання, можна попросити його вимовити по буквах слово "ЗЕМЛЯ" у зворотньому напрямку.

Це завдання дається тільки у тому разі, якщо пацієнт відмовився віднімати сімки.

Вимовіть слово "ЗЕМЛЯ" по буквах в прямому і зворотньому напрямку.

Якщо пацієнт помилився, називаючи букви у прямому напрямку, виправте його, проте оцінку ставте лише за букви, названі у зворотньому напрямку.

_____	_____	_____	_____	_____	_____
(З=1)	(Е=1)	(М=1)	(Л=1)	(Я=1)	(від 0 до 5 балів)

ПАМ'ЯТЬ

Які три слова я Вас просив запам'ятати? (не робіть ніяких підказок)

ЯБЛУКО	_____	0	1
КОПІЙКА	_____	0	1
СТІЛ	_____	0	1

НАЗВИ ПРЕДМЕТІВ*

Що це? (покажіть олівець або ручку)	_____	0	1
Що це? (покажіть годинник)	_____	0	1

* Можна вказати на інші поширені предмети (наприклад, на окуляри, стілець, ключі)

ПОВТОРЕННЯ

А зараз я Вас попрошу повторити те, що я скажу. Готові? "Ніяких "якщо", "і" або "але". Повторіть. (Можна робити до 5 спроб, але оцінку поставте за першу спробу).

Ніяких "ЯКЩО", "І" або "АЛЕ"	_____	0	1
------------------------------	-------	---	---

РОЗУМІННЯ

Послухайте уважно, оскільки зараз я Вас попрошу дещо зробити. Візьміть цей аркуш паперу у праву руку (пауза), складіть його навпіл (пауза), і покладіть на підлогу (або стіл).

ВЗЯВ У ПРАВУ РУКУ	_____	0	1
СКЛАВ НАВПІЛ	_____	0	1
ПОКЛАВ НА ПІДЛОГУ (або СТІЛ)	_____	0	1

ЧИТАННЯ

Прочитайте, будь ласка, те, що тут написано, і виконайте цю команду (Покажіть пацієнту речення на аркуші паперу).

ЗАКРИЙТЕ ОЧІ

0

1

ПИСЬМО**Напишіть, будь ласка, речення. (Якщо пацієнт не реагує, скажіть: "Напишіть про погоду")**

0

1

Покладіть чистий аркуш паперу (не зігнутий) перед пацієнтом і дайте йому олівець або ручку. Поставте 1 бал, якщо речення є повним і містить іменник і дієслово. Не звертайте уваги на граматичні помилки.

МАЛЮВАННЯ**Скопіюйте, будь ласка, цей малюнок. (Покажіть пересічні п'ятикутники).**

Поставте 1 бал, якщо на малюнку пацієнта є 2 п'ятикутні фігури, які перетинаються з утворенням 4-сторонньої фігури.

Загальна оцінка рівня свідомості

Жвавий (гарна реакція)
реакції)

Сонливий

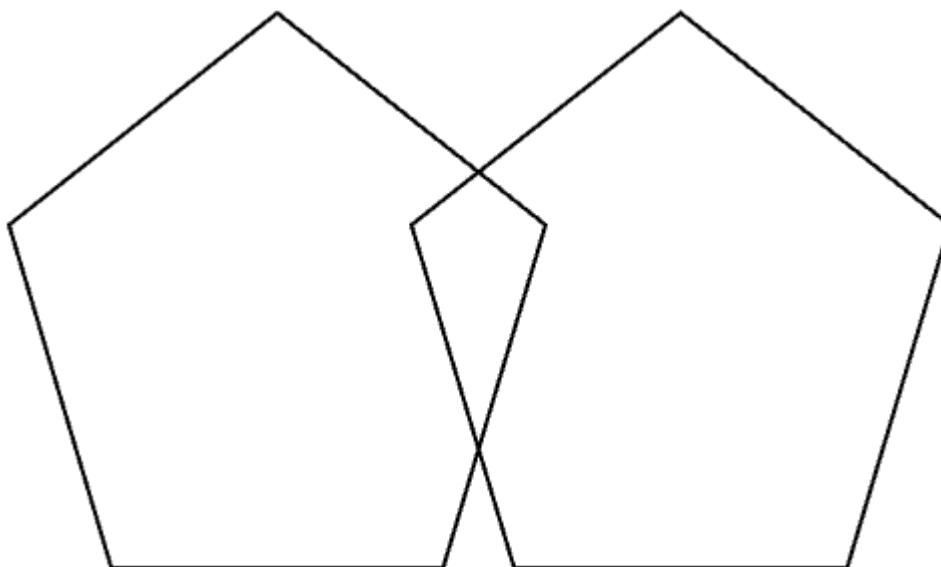
Ступор

Коматозний

стан

(відсутність

Наступну сторінку відірвіть по лінії перфорації, а потім розірвіть її пополам по горизонтальній лінії. Верхню половину сторінки (чисту) використовуйте для наступних завдань "РОЗУМІННЯ", "ПИСЬМО", "МАЛЮВАННЯ". Нижню половину сторінки використовуйте для читання ("ЗАКРИЙТЕ ОЧІ") і малювання (пересічні п'ятикутники).

ЗАКРИЙТЕ ОЧІ

Загальна оцінка за шкалою MMSE в нормі складає 28-30 балів. Орієнтовна категоризація тяжкості деменції наступна:

легкий ступінь деменції від 20 до 30 балів

середній ступінь тяжкості від 10 до 19 балів

важка деменція від 0 до 9 балів.

Монреальський Когнітивний Тест (МоСА)

Інструкція із застосування й оцінки

Монреальський Когнітивний Тест (МоСА) був розроблений як швидкий інструмент для визначення помірної когнітивної дисфункції. Він оцінює різні когнітивні аспекти: увагу й концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахунок і орієнтацію. Час виконання МоСА тесту приблизно 10 хвилин. Максимально можливий результат - 30 балів. Результат 26 балів і вище розглядається як норма.

1. Альтернативний взаємозв'язок:

Керівництво:

Екзаменатор інструктує обстежуваного: *"Будь ласка, намалюйте лінію, що йде від цифри до літери у висхідному порядку. Почніть звідси [вказати на одиницю] і намалюйте лінію, що йде від цифри «1» до літери «А», потім до цифри «2» і так далі. Закінчите тут [вказати на букву «Д»]"*.

Підрахунок:

Зараховується один бал, якщо обстежуваний успішно намалював наступний паттерн: 1-А-2-Б-3-В-4-Г-5-Д, без пересічних ліній. Бал не зараховується, якщо є будь-яка помилка, що не була негайно самостійно виправлена.

2. Зорово-конструктивні навички (Куб):

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції, указуючи на **куб**: *"Нижче у вільному місці скопіюйте цей малюнок так точно, як можете"*.

Підрахунок:

Зараховується один бал за точно виконаний малюнок.

- Малюнок повинен бути трьохмірно-просторовий;
- Усі лінії повинні бути скопійовані;
- Не повинно бути зайвих ліній;
- Лінії повинні бути відносно паралельні й однакової довжини (прямокутні призми прийнятні).

Бал не зараховується, якщо не виконаний будь-який із перерахованих вище критеріїв.

3. Зорово-конструктивні навички (Годинник):

Керівництво:

Укажіть на праву верхню третину аркуша і дайте наступні інструкції: *"Намалюйте годинник. Поставте на циферблаті усі цифри й укажіть час 10 хвилин на дванадцяті"*.

Підрахунок:

Зараховується один бал за кожний із наступних трьох критеріїв:

- Контур (1 бал): циферблат повинен виглядати як коло, припустимі тільки незначні викривлення (наприклад, незначний дефект змикання кола);
- Цифри (1 бал): повинні бути присутні усі цифри циферблату, не повинно бути, додаткових цифр; цифри повинні розташовуватися в правильному порядку й у відповідних квадрантах на циферблаті; римські цифри прийнятні; цифри можуть бути розташовані за межами контуру циферблату.
- Стрілки (1 бал): повинно бути дві стрілки, що спільно вказують на вірний час; годинна стрілка повинна бути чітко коротшою, аніж хвилинна; стрілки повинні розміщуватися у центрі циферблату і їх з'єднання повинне бути близько до центру годинника.

Бал не зараховується за даний пункт, якщо будь-який із перерахованих вище критеріїв не дотримано.

4. Назви:

Керівництво:

Починаючи зліва, указуючи на кожний малюнок запитати: *"Назвіть цю тварину"*.

Підрахунок:

Один бал присуджується за кожну правильну відповідь: (1) верблюд, (2) лев, (3) носоріг.

5. Пам'ять:

Керівництво:

Екзаменатор читає список з 5 слів із частотою одне слово за секунду, даючи наступні інструкції: *"Це тест для перевірки пам'яті. Я прочитаю кілька слів, які Ви повинні запам'ятати. Слухайте уважно. Коли я прочитаю, повторіть стільки слів, скільки Ви запам'ятали. Не має значення, у якому порядку Ви їх назвете"*. Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова в цій першій спробі. Коли обстежуваний покаже, що він (вона) закінчив (повторив усі слова), або не може згадати більше слів, прочитайте список другий раз із наступними інструкціями: *"Я прочитаю ті ж кілька слів другий раз. Спробуйте їх запам'ятати й назвати мені стільки слів, скільки Ви можете, включаючи слова, які Ви назвали перший раз"*. Позначте у відповідному полі названі обстежуваним слова після другої спроби.

Після закінчення другої спроби проінформуйте обстежуваного про те, що Ви попросите його (її) повторити ці слова знову: *"Наприкінці тесту я попрошу Вас повторити ці слова знову"*.

Підрахунок:

У цьому завданні бали не присуджуються ні за першу, ні за другу спробу.

6. Увага:

Повторення цифр у прямому порядку:

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: *"Я збираюся назвати декілька цифр. Після того, як я їх назву, повторіть ці цифри в тому ж порядку"*. Прочитайте п'ять цифр із частотою одна цифра за секунду.

Повторення цифр у зворотному порядку:

Керівництво:

Дайте наступні інструкції: *"Тепер я збираюся назвати ще кілька цифр, але ви повинні повторити їх у зворотному порядку"*. Прочитайте три цифри із частотою одна цифра за секунду.

Підрахунок:

Додайте один бал за кожне вірно виконане завдання (NB.: вірна відповідь для завдання з повторення цифр у зворотному порядку 2-4-7).

Пильність:

Керівництво:

Екзаменатор читає список літер із частотою одна літера за секунду після наступних інструкцій: *"Я збираюся прочитати ряд літер. Щоразу, коли я назву літеру "А" вдарте долонею по столу один раз. Якщо я назву іншу літеру, не треба ударяти долонею"*.

Підрахунок:

Додається один бал, якщо немає помилок або є тільки одна помилка (помилкою вважається удар долонею при називанні іншої літери або відсутність удару при проголошенні літери "А").

Послідовний рахунок:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступну інструкцію: *"Тепер я попрошу Вас відняти 7 від 100, потім віднімайте 7 від Вашої відповіді й так доти, поки я Вас не зупиню"*. Дайте цю інструкцію двічі, якщо необхідно.

Підрахунок:

За це завдання може бути максимально присуджено три бали. Бали не присуджуються, якщо не було дано жодної правильної відповіді. Один бал присуджується за одну правильну відповідь, два бали – за дві або три правильні відповіді і три бали, якщо обстежуваний дав чотири або п'ять правильних відповідей. Кожне віднімання оцінюється незалежно; якщо обстежуваний відповів неправильно, але потім правильно відняв 7 від неправильної відповіді, надайте 1 бал за кожну правильну відповідь. Наприклад, обстежуваний може відповісти "92 - 85 - 78 - 71 - 64", де "92" неправильна відповідь, але всі інші вирахування зроблені правильно. Це одна помилка, й у цьому випадку необхідно надати 3 бали за це завдання.

7. Повторення фрази:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: *"Я прочитаю Вам речення. Повторіть його з точністю так, як я скажу [пауза]": "Я упевнений в одному, тільки Євген – це той, хто може сьогодні допомогти"*. Після відповіді скажіть: *"Тепер я прочитаю Вам інше речення. Повторіть його з точністю як я скажу [пауза]": "Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті"*.

Підрахунок:

Додайте 1 бал за кожне точно повторене речення. Повторення повинне бути **абсолютно точним**. Не повинно бути пропусків слів (наприклад: пропуск слів "тільки", "завжди") і заміни / додавання (наприклад: "Євген – це той, хто допоможе сьогодні", заміни "ховається" замість "ховався", вживання множинного числа і так далі).

8. Вербальна швидкість:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: *"За одну хвилину назвіть мені стільки слів, скільки зможете, які починаються з певної літери алфавіту, яку я зараз Вам запропоную. Ви можете називати будь-які слова, крім власних імен (наприклад: Євген або Київ), чисел і слів, які мають однаковий корінь, але різні суфікси (наприклад: дружба, дружити, друг). Ви готові? [Пауза] Тепер назвіть мені стільки слів, скільки зможете, які починаються з літери "Н" [60 секунд]. Хвилина закінчилась"*.

Підрахунок:

Додається один бал, якщо обстежуваний назвав за одну хвилину 11 або більше слів. Позначте у відповідному полі кількість названих слів.

9. Абстракція:

Керівництво:

Екзаменатор просить обстежуваного пояснити спільне поміж двома словами, починаючи з прикладу: *"Скажіть, що спільного між: яблуком і апельсином?"* Якщо обстежуваний не дає конкретну відповідь, скажіть ще (тільки один раз): *"Скажіть, що це спільного поміж ними?"* Якщо обстежуваний не дає правильну відповідь (фрукти), скажіть: *"Так, це вони обидва – фрукти"*. Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Після цього прикладу, скажіть: *"Тепер назвіть, що спільного поміж: поїздом і велосипедом"*. Після відповіді дайте наступне завдання: *"Тепер скажіть, що спільного між: лінійкою й годинником"*. Не давайте додаткових інструкцій і роз'яснень.

Підрахунок:

Тільки два останні порівняння оцінюються. Додається 1 бал за кожну правильну відповідь. Наступні відповіді прийнятні:

Поїзд – велосипед = мається на увазі транспорт, засоби пересування, на обох можна їздити.
Лінійка – годинник = вимірювальні інструменти, використовуються для виміру.
Наступні відповіді неприйнятні: поїзд – велосипед = обидва мають колеса; лінійка – годинник = на обох намальовані цифри.

10. Пам'ять:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: *"Кілька хвилин назад я прочитав Вам декілька слів і попросив їх запам'ятати. Назвіть мені стільки слів, скільки Ви запам'ятали".* Позначте правильно названі слова у відповідному полі. Не давайте ніяких підказок.

Підрахунок:

Додається 1 бал за кожне назване слово без будь-яких підказок.

Необов'язково (опціонально):

Після спроби згадати слова без підказок використовуйте семантичні категоріальні підказки, наведені нижче, для кожного неназваного слова. Якщо обстежуваний не зміг згадати слова після категоріальних підказок, зробіть підказку множинного вибору, що складається зі списку слів для вибору, використовуючи наступну інструкцію: *"Яке із цих трьох слів, на Ваш погляд було названо НІС, ОБЛИЧЧЯ, РУКА?"* Зробіть позначку в спеціально відведеному місці, якщо обстежуваний згадав слово за допомогою категоріальної підказки або підказки множинного вибору.

Використовуйте наступні категоріальні підказки й/або підказки множинного вибору:

	категоріальна підказка	підказка множинного вибору
ОБЛИЧЧЯ:	частина тіла	ніс, обличчя, рука
ОКСАМИТ:	вид тканини	бавовна, синтетика, оксамит
ШКОЛА:	вид будинку	церква, школа, лікарня
РОМАШКА:	квітка	троянда, ромашка, тюльпан
ЧЕРВОНИЙ:	колір	червоний, синій, зелений

Підрахунок:

За відповіді з підказками бали не надаються. Підказки використовуються тільки для одержання клінічної інформації й можуть дати екзаменаторові додаткову інформацію про тип розладу пам'яті. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням відтворення інформації, результат може бути поліпшений за допомогою підказок. При розладі пам'яті, що характеризується утрудненням запам'ятовування й зберігання інформації, результат не поліпшується за допомогою підказок.

11. Орієнтація:

Керівництво:

Екзаменатор дає наступні інструкції: *"Назвіть мені сьогоднішню дату".* Якщо обстежуваний не дає повної відповіді, дайте відповідну підказку: *"Назвіть рік, місяць, точну дату й день тижня".* Після чого скажіть: *"Тепер назвіть мені назву місця, де ми зараз перебуваємо, і назву міста".*

Підрахунок:

Додається один бал за кожну правильну відповідь (рік, місяць, дата, день, місце, місто). Обстежуваний повинен назвати точну дату й точне місце де він перебуває (назва лікарні, відділення). Бал за конкретне питання не нараховується, якщо обстежуваний зробив будь-яку помилку при відповіді на це питання.

Сумарна кількість балів:

Сума балів за кожне завдання підраховується на правому боці аркуша. Додайте 1 бал, якщо обстежуваний отримав освіту 12 років або менше. Максимальний результат за цим тестом –

30 балів. Остаточна сума балів 26 і більше розглядається як норма.

МОНРЕАЛЬСЬКИЙ КОГНІТИВНИЙ ТЕСТ (МОСА)						Ім'я:	Дата народження:
						Освіта:	ДАТА:
						Стать:	
ЗОРОВО-КОНСТРУКТИВНІ / ВИКОНАВЧІ НАВИЧКИ						БАЛИ:	
						Скопіюйте куб []	
Намалуйте ГОДИННИК (10 хвилин на дванадцяті) (3 бали)						[] /5	
НАЗВИ						БАЛИ:	
						[] /3	
ПАМ'ЯТЬ						БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
Прочитайте список слів. Обстежуваний повинен їх повторити. Зробіть дві спроби, навіть якщо обстежуваний повторив усі слова після першої спроби. Перепишіть слова через 5 хвилин.						ОБЛИЧЧЯ ОКСАМИТ ШКОЛА РОМАШКА ЧЕРВОНІЙ	
1 спроба						[]	
2 спроба						[]	
УВАГА						БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
Прочитайте список цифр. Обстежуваний повинен повторити їх у такому ж порядку [] 2 1 8 5 4						[] /2	
Обстежуваний повинен повторити їх у зворотному порядку [] 7 4 2						[] /1	
Прочитайте список букв. Обстежуваний повинен вдарити долонею по столу кожен раз при проголошенні букви А. [] Ф Б А С М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж А М О Ф А А Б						[] /3	
Серійне віднімання 7 починаючи зі 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65						[] /3	
4 або 5 правильних віднімань: 3 бали, 2 або 3 прав, відн.: 2 бали, 1 прав, відн.: 1 бал, 0 прав, відн.: 0 балів						[] /2	
МОВА						БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
Повторіть: Я упевнений в одному, тільки Євген - це той, хто може сьогодні допомогти []						[] /2	
Кіт завжди ховався під диваном, коли пес був у кімнаті []						[] /1	
Вербальна швидкість / Назвати за одну хвилину максимальну кількість слів, що починаються з букви Н [] ____ (N ≥ 11 слів)						[] /2	
АБСТРАКЦІЯ						БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
Спільне між словами, наприклад, яблуко і апельсин = фрукти [] поїзд і велосипед [] лінійка й годинник						[] /5	
ВІДКЛАДЕНЕ ПОВТОРЕННЯ						БАЛИ ПРИСУДЖУЮТЬСЯ ТІЛЬКИ ЗА НАЗВАНІ СЛОВА БЕЗ ПІДКАЗОК	
Повторені слова БЕЗ ПІДКАЗКИ						[]	
Категоріальна підказка						[]	
Список слів для вибору						[]	
ОРІЄНТАЦІЯ						БАЛИ НЕ ДОДАЮТЬСЯ	
[] Дата [] Місяць [] Рік [] День тижня [] Місце [] Місто						[] /6	

© Z. Nasreddine MD Версія 7.1

Переклад: Труфанов Є.О. MD PhD

Тестування проводить:

www.mocatest.org

Норма ≥ 26 / 30

Сума балів:

Додайте 1 бал, якщо освіта ≤ 12

Нейропсихіатричний опитувальник (NPI):

Інструкція по роботі з опитувальником

Коментар робочої групи: застосування стандартного нейропсихіатричного опитувальника обов'язкове у випадках легкої або сумнівної деменції.

Під час діагностики деменції і на регулярній основі після встановлення діагнозу необхідно проводити оцінку на наявність супутніх захворювань і ключових психіатричних особливостей, пов'язаних з деменцією, включаючи депресію і психоз, для забезпечення оптимального ведення супутніх захворювань.

I. Мета опитувальника NPI

Метою нейропсихіатричного опитувальника (NPI) є отримання інформації про наявність психопатології у пацієнтів з патологією головного мозку. NPI було розроблено для пацієнтів з хворобою Альцгеймера та інших типів деменції, але його також можна використовувати для оцінки змін поведінки при інших захворюваннях. До NPI включено десять поведінкових і два нейровегетативних розділи:

- Маячні ідеї
- Галюцинації
- Збудження/Агресія
- Депресія
- Тривога
- Піднесений настрій/Ейфорія
- Апатія/Байдужість
- Розгальмованість
- Дратівливість
- Аномальна рухова активність
- Розлади сну та поведінки вночі
- Розлади апетиту та поведінки пов'язаної з прийомом їжі

II. Застосування опитувальника NPI

A. Співбесіда за NPI

NPI ґрунтується на відповідях інформованої особи, що здійснює догляд за пацієнтом, перевага надається тим, хто проживає разом із пацієнтом. Якщо інформованого спостерігача немає, тоді цей опитувальник не може бути використано, або його слід модифікувати. Краще проводити співбесіду з доглядачем у відсутності пацієнта, щоб легше було налагодити відверту розмову про особливості поведінки пацієнта, оскільки у присутності пацієнта їх обговорювати складно. Коли Ви знайомите доглядача з NPI, необхідно звернути його увагу на наступне:

- Мета співбесіди

- Оцінки - частоти, вираженості, дистресу (опис наведено нижче)
- Відповіді стосуються змін в поведінці, що виникли згодом після початку захворювання, які спостерігались впродовж останніх чотирьох тижнів або за інший певний період.
- Зазвичай на запитання можна відповісти «так» чи «ні», і відповіді повинні бути короткими.

Починаючи опитування, скажіть доглядачеві: «Мета цих питань – оцінити поведінку Вашого [чоловіка/дружини/і т.д.]. Зазвичай на них можна відповісти «так» чи «ні», тому намагайтеся відповідати стисло». Якщо доглядач починає відповідати дуже детально, повідомляючи при цьому дуже мало корисної інформації, йому/їй можна нагадати про необхідність давати короткі відповіді. Деякі запитання, що постають під час опитування, можуть бути емоційно важкими для доглядачів, тому опитувач повинен запевнити доглядача в тому, що після закінчення опитування вони обговорять ці проблеми детальніше.

Запитання слід ставити так точно, як вони написані. Запитання слід пояснювати, якщо доглядач не розуміє його. Коли Ви пояснюєте питання, його можна перефразовувати, використовуючи синонімічні слова або терміни.

В. Зміни в поведінці

Запитання в цьому розділі спрямовані на те, щоб встановити, які зміни в поведінці пацієнта відбулись з початку захворювання. Особливості поведінки, які спостерігались у пацієнта впродовж життя і які не змінилися протягом захворювання, не беруться до уваги при виставленні балів, навіть якщо вони є відхиленнями від норми (наприклад, тривога, депресія). Враховуються ті особливості поведінки, які спостерігались у пацієнта впродовж життя, але змінилися з часу захворювання (наприклад, пацієнт завжди був схильний до апатії, але її ступінь за період оцінки помітно зросла).

Зазвичай за допомогою NPI оцінюють зміни в поведінці пацієнта, які відбулись за певний період часу (наприклад, за останні чотири тижні або за інший певний відрізок часу). У деяких дослідженнях опитувальник NPI можна використовувати для оцінки змін, що відбулися як відповідь на терапію, або змін з часу останнього візиту пацієнта до лікаря. Період часу, вказаний у запитанні, тоді можна міняти, щоб запитання стосувалось нещодавніх змін. Наприклад, питання можна сформулювати так: «З тих пір, як він/вона почав/-ла приймати нові препарати...» або «З тих пір, як дозування препарату _____ було збільшено...».

С. Скринінгові запитання

Скринінгове запитання ставлять, щоб визначити, чи присутня дана зміна в поведінці. Якщо відповідь на скринінгове запитання негативна, зробіть позначку НІ та переходьте до наступного скринінгового запитання, не ставлячи підзапитань. Якщо відповідь на скринінгове запитання позитивна або якщо у відповіді доглядача є деяка невпевненість, або якщо існує деяка невідповідність між відповіддю та іншою інформацією, відомою лікарю (наприклад, доглядач відповідає негативно на скринінгове запитання про ейфорію, але пацієнт виглядає ейфоричним на думку лікаря), тоді в цій категорії зробіть позначку ТАК і розгляньте її детальніше за допомогою підзапитань. Якщо відповіді на підзапитання підтверджують відповідь на скринінгове запитання, оцініть вираженість і частоту прояву симптому відповідно до критеріїв, наведених для кожної категорії поведінки.

В деяких випадках доглядач може дати позитивну відповідь на скринінгове запитання і негативні відповіді на усі підзапитання. В цьому випадку попросіть доглядача детально розповісти, чому він позитивно відповів на скринінгове питання. Якщо інформація, яку дає доглядач, значуща для сфери даної поведінки, але сформульована по-іншому, вираженість і частоту цього симптому оцінюють як завжди. Якщо первинна ствердна відповідь була помилковою, і жодне з підзапитань не стосується стану пацієнта, тоді відповідь на скринінгове питання слід замінити на «НІ».

Окремі розділи, такі як запитання щодо змін в апетиті, складено таким чином, щоб можна було встановити, наростає чи зменшується вираженість поведінки (підвищився чи зменшився апетит або вага). Якщо доглядач відповідає «так» на перше з парних запитань (наприклад, «вага пацієнта зменшилась?»), не потрібно ставити друге запитання («вага пацієнта збільшилась?»), оскільки відповідь на друге запитання міститься у відповіді на перше. Якщо доглядач відповідає «ні» на перше парне запитання, слід поставити друге запитання.

Д. Оцінка частоти і вираженості

Оцінюючи вираженість і частоту, використовуйте типи поведінки, визначені в підзапитаннях як ті, що найбільше відхиляються від норми. Наприклад, якщо доглядач розповідає, що велику проблему становить опір пацієнта, то для оцінки частоти і вираженості збудження використовуйте саме симптом «опір», коли Ви ставите йому підзапитання розділу про збудження. Якщо два типи поведінки дуже проблематичні, використовуйте частоту і вираженість обох типів поведінки для підрахунку балів за цим пунктом. Наприклад, якщо у пацієнта виявляється два або більше видів маячення, тоді враховуйте вираженість і частоту всіх маячних типів поведінки, щоб сформулювати питання стосовно вираженості і частоти.

Оцінюючи частоту, скажіть респонденту «Тепер я хочу з'ясувати, як часто це [назвіть симптом, використовуючи опис типів поведінки в підзапитаннях, які респондент назвав найпроблематичнішими] відбувається. «Як Вам здається, це відбувається рідше, ніж один раз на тиждень; приблизно один раз на тиждень; декілька разів на тиждень, але не щодня; або щодня?» Деякі симптоми, такі як апатія, зрештою, стають постійними, і тоді відповідь «постійно присутні» можна тлумачити як «щодня».

Оцінюючи вираженість симптому, скажіть респонденту: «Тепер мені хотілося б з'ясувати, наскільки виражені ці симптоми. Під вираженістю симптомів я розумію те, наскільки турбують вони пацієнта або в якій мірі вони впливають на його спроможність. Як Ви вважаєте, чи [розлади поведінки] у нього/неї легкі, помірні або тяжкі?» Для кожного розділу наведено додаткові описи ступенів вираженості, за їх допомогою опитувач може уточнити, яким є кожен ступінь вираженості. В кожному випадку переконайтеся, що доглядач дає точну відповідь щодо частоти і вираженості типів поведінки. На підставі Вашої розмови не намагайтесь робити здогадів стосовно того, що б міг сказати доглядач.

Ми вважаємо, що буде корисним надати доглядачеві аркуш паперу, на якому наведено описи частоти і вираженості (рідше одного разу на тиждень, приблизно один раз на тиждень, декілька разів на тиждень та щодня або постійно - для частоти; і легка, помірна, тяжка – для вираженості), щоб у нього/неї була можливість бачити перед собою всі варіанти відповідей. Окрім того, це позбавить дослідника необхідності постійно повторювати варіанти відповідей для кожного запитання.

Е. Неприйнятні розділи

Деякі групи питань можуть не підходити для характеристики пацієнтів в особливо важкому стані або в інших особливих випадках. Наприклад, прикуті до ліжка пацієнти можуть мати галюцинації або збудження, але не можуть проявляти аномальну рухливу активність. Якщо лікар або доглядач вважає, що дані питання не підходять для характеристики стану пацієнта, тоді цей розділ необхідно відзначити «Не прийнятно» (верхній правий кут у кожній секції), та жодна інша інформація туди більше не записується. Так само, якщо у лікаря складається враження, що відповіді доглядача неадекватні (наприклад, здається, що доглядач не зрозумів певну групу питань), розділ теж слід помітити «Не прийнятно».

F. Нейровегетативні зміни

Розділи 11 (сон) та 12 (апетит) було додано після першої публікації NPI (Cummings et al, 1994). Ці розділи було включено, оскільки вони стосуються проблем, притаманних хворобі Альцгеймера та іншим типам деменції. У деяких пацієнтів вони складають частину депресивного синдрому, та їх було спеціально виключено з підшкали дисфорії NPI, для того щоб зосередити увагу на симптомах, пов'язаних з настроєм. Ці два симптоми зазвичай не включають до підсумкового балу NPI, і вони можуть включатись не в усі протоколи.

G. Дистрес доглядача (NPI-D)

Коли всі пункти опитувальника заповнено, а доглядач оцінив частоту та вираженість, можливо, Ви захочете поставити доглядачу запитання щодо його/її дистресу, пов'язаного з доглядом, якщо у Ваш протокол входить оцінка дистресу. Для цього запитайте доглядача, в якій мірі він/вона відчуває «емоційний або психологічний» дистрес через поведінку пацієнта, яку Ви щойно обговорювали. Доглядач повинен оцінити свій дистрес за п'ятибальною шкалою: 0 – відсутність дистресу, 1 – мінімальний, 2 – легкий, 3 – помірний, 4 – помірно тяжкий, 5 – дуже тяжкий або надзвичайний. Шкалу дистресу було розроблено Даніелем Кауфером (Daniel Kaufer, M.D.).

III. Виставлення балів за NPI

Частоту оцінюють наступним чином:

- 1 - Рідко – рідше одного разу на тиждень
- 2 - Іноді – приблизно один раз на тиждень
- 3 - Часто – декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня
- 4 - Дуже часто – щодня або майже постійна присутність

Вираженість оцінюють наступним чином:

- 1 - Легка – спричиняє незначний дистрес у пацієнта
- 2 - Помірна – більшою мірою непокоїть пацієнта, але може бути переспрямована доглядачем
- 3 - Тяжка – дуже непокоїть пацієнта і погано переспрямовується

Виставлення балів по кожному пункту: кількість балів по пункту = частота x вираженість.

Дистрес оцінюється таким чином:

- 0 – відсутність дистресу
- 1 – мінімальний
- 2 – легкий
- 3 – помірний
- 4 – помірно тяжкий
- 5 – дуже тяжкий або надзвичайний.

Таким чином, для кожного із розділів поведінки виставляють 4 оцінки:

- Частота
- Вираженість
- Підсумковий бал (частота x вираженість)
- Дистрес доглядача

Підсумковий бал NPI - це сума балів перших 10 пунктів. В більшості випадків два нейровегетативних пункти не включають до підсумкового балу NPI. Якщо їх включають, тоді вкажіть, що бали виставляють за 12 розділами, а не за 10 розділами. Оцінку дистресу не включають до підсумкового балу NPI. Підсумковий бал дистресу є сумою балів, виставлених за питання по дистресу за перші 10 або всі 12 пунктів NPI; окремо вкажіть, чи виставляють бал за 10 або 12 пунктами.

IV. NPI-NH та NPI-Q

Версія NPI-NH для дому престарілих було розроблено для медпрацівників, що мають спеціальну освіту для професійного догляду за пацієнтами в медичних установах. Зміст цієї версії ідентичний до змісту початкового опитувальника NPI; але питання перефразовано таким чином, щоб відобразити той факт, що професійний доглядач не знав пацієнта до початку його захворювання і не може сказати, чи дана поведінка змінилась у порівнянні з поведінкою до початку захворювання. Питання про дистрес доглядача сформульовано так, щоб оцінити «професійний дискомфорт», який спричиняють порушення поведінки.

Версія NPI-Q опитувальника NPI було розроблено та валідовано разом із стандартною версією NPI для короткої оцінки симптомів нейропсихіатричної симптоматики в умовах клінічної практики.

Опитувальники NPI-NH і NPI-Q можна замовити в центрі хвороби Альцгеймера університету UCLA: UCLA Alzheimers Disease Center, Reed Neurological Research Center, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, California, 90095-1769.

V. Навчальні відеокасети

Навчальні відеокасети (англійською мовою) по роботі з опитувальниками NPI (для опитувача) і NPI-NH (одна – для опитувача, інша - для доглядача) можна замовити в центрі хвороби Альцгеймера університету UCLA: UCLA Alzheimers Disease Center, Reed Neurological Research Center, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, California, 90095-1769. Вартість кожної касети 25.00 доларів США (вартість може бути змінена). Ми настійно рекомендуємо використовувати відеокасети для підготовки користувачів і уніфікації роботи з опитувальниками NPI або NPI-NH, якщо вони використовуватимуться в наукових цілях.

VI. Переклади

Опитувальник NPI перекладений з англійської на мови народів Азії, Європи, Північної і Південної Америки; на даний час готують версії іншими мовами. Питання щодо версії цими мовами направляйте Д-ру Каммінз (Dr. Cummings) (адреса див. нижче, розділ VIII). Переклади і зворотні переклади виконано білінгвальними лікарями-дослідниками, рідною мовою яких була мова перекладу. Контактні дані перекладача наведено разом з перекладом.

VII. Електронна версія

Існують електронні версії опитувальників NPI, NPI-NH і NPI-Q на компакт-диску (зверніть увагу, що не існує версій з функцією автоматичного підрахунку балів або версій для проведення тесту без участі опитувача) для комп'ютерів MacIntosh. Версію на компакт-диску можна замовити, зв'язавшись з Д-ром Каммінз (Dr. Cummings) за адресою, вказаною нижче (розділ VIII).

VIII. Авторські права і використання NPI

Опитувальники NPI, NPI-NH і NPI-Q, всі переклади та адаптації опитувальників знаходяться під захистом закону про авторське право, і всі права належать Джеффрі Л. Каммінз (Jeffrey L. Cummings). Опитувальники NPI, NPI-NH і NPI-Q надаються безкоштовно для використання в некомерційних дослідженнях і для клінічного застосування. Опитувальники NPI, NPI-NH і NPI-Q для використання в комерційних цілях (клінічні випробування, відбір для комерційних проектів, застосування опитувальників в комерційних медичних установах і т.д.) надаються на платних умовах; при цьому використання опитувальника повинне бути обговорено з Д-ром Каммінз (Dr. Cummings) в центрі хвороби Альцгеймера університету UCLA: UCLA Alzheimers Disease Center, Reed Neurological Research Center, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, California, USA 90095-1769 (telephone 310/206-5238; FAX 310/206-5287; e-mail jcummings@mednet.ucla.edu).

Просимо Вас відправляти копії всіх опублікованих робіт і тез, в яких використовувалися опитувальники NPI, NPI-NH або NPI-Q Д-ру Каммінз (Dr. Cummings) за вищезгаданою адресою. Це дозволить скласти повний бібліографічний список досліджень з використанням даних опитувальників і їх дослідників.

Бібліографія

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.

Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48 (Suppl. 6): S10-S16.

Kaufman DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, MacMillan A, Ketchel P, Dekosky ST. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatric Soc* 1998; 46: 210-215.

Wood S, Cummings JL, Hsu M-A, Barclay T, Wheatley MV, Yarema KT, Schnelle JF. The use of the Neuropsychiatric Inventory in nursing home residents: characterization and measurement. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999;8:75-83.

Висловлюємо свою подяку: UCLA Alzheimer's Disease Center, Academic Geriatric Resource Program, UCLA Center on Aging and the Irving and Helga Cooper Geriatric Research Award; Sidell-Kagan Research Foundation.

А. Маячні ідеї**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи є у пацієнта переконання, які, Ви знаєте, не відповідають реальності (наприклад, він наполягає, що хтось намагається нашкодити йому, або у нього щось намагаються вкрати)? Чи говорив він коли-небудь, що члени його сім'ї – не ті, за кого вони себе видають, або що дім не є їх домом? Я питаю не про просту недовірливість; мене цікавить, чи є у пацієнта переконаність в тому, що все це відбувається.

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи вважає пацієнт, що він/вона в небезпеці, що хтось хоче заподіяти йому/їй шкоду? _____
2. Чи вважає пацієнт, що інші крадуть що-небудь у нього/неї? _____
3. Чи вважає пацієнт, що у його жінки/її чоловіка є коханець/коханка? _____
4. Чи вважає пацієнт, що в його/її будинку живуть непрошені гості? _____
5. Чи вважає пацієнт, що його жінка/її чоловік або інші люди насправді не ті, за кого вони себе видають? _____
6. Чи вважає пацієнт, що його/її будинок – це не його/її будинок? _____
7. Чи вважає пацієнт, що члени його/її сім'ї хочуть покинути його/її? _____
8. Чи вважає пацієнт, що люди які з'являються на телевізійному екрані або в журналах, знаходяться у нього/неї вдома? [Чи намагається він/вона говорити і спілкуватися з ними?] _____
9. Чи є у пацієнта ще які-небудь ідеї, які я не сказав/-ла? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість маячних ідей.

Частота:

1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
4. Дуже часто - один раз на день або частіше.

Вираженість:

1. Легка - маячні ідеї присутні, але не здаються шкідливими та спричиняють незначний дистрес у пацієнта.
2. Помірна - маячні ідеї спричиняють дистрес та стурбованість.
3. Сильна - маячні ідеї спричиняють значну стурбованість та є основною причиною неадекватної поведінки пацієнта. [Якщо пацієнт періодично приймає за призначенням препарати, це вказує на те, що маячні ідеї виявляються у важкій формі].

Дистрес:

Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?

0. Дистресу немає
1. Мінімальний
2. Легкий
3. Помірний
4. Тяжкий
5. Дуже тяжкий або надзвичайний

В. Галюцинації**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи є у пацієнта галюцинації, наприклад, він бачить неіснуюче або чує неіснуючі голоси? Чи здається Вам, що він бачить, чує або відчуває щось, чого немає насправді? Ми маємо на увазі не помилкові переконання пацієнта, наприклад, що людина, яка померла, все ще жива; ми запитуємо, чи є у пацієнта аномальні слухові або зорові відчуття.

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи розповідає пацієнт про те, що чує голоси, або поводить ся так, ніби чує голоси? _____
2. Чи розмовляє пацієнт з людьми, яких насправді немає поряд? _____
3. Чи розповідає пацієнт про те, що він бачить те, чого не бачать інші, або поводить ся так, ніби бачить те, чого не бачать інші (людей, тварин, світло і т.д.)? _____
4. Чи говорить пацієнт, що відчуває запахи, яких не відчувають інші? _____
5. Чи розповідає пацієнт про те, що він відчуває дотики, або показує яким-небудь іншим чином, що він відчуває, ніби по ньому щось повзає або його чіпають? _____
6. Чи розповідає пацієнт про те, що він відчуває який-небудь смак без яких-небудь на те причин? _____
7. Чи розповідає пацієнт про те, що у нього виникають які-небудь інші незвичайні сенсорні відчуття? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість галюцинацій.

Частота:

1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
4. Дуже часто - один раз на день або частіше.

Вираженість:

1. Легка - галюцинації присутні, але не здаються шкідливими та спричиняють незначний дистрес у пацієнта.
2. Помірна - галюцинації спричиняють дистрес та стурбованість у пацієнта.
3. Сильна - галюцинації спричиняють значну стурбованість та є основною причиною неадекватної поведінки пацієнта. Препарати за призначенням можуть бути необхідні для контролю галюцинацій.

Дистрес:

Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?

0. Дистресу немає
1. Мінімальний
2. Легкий
3. Помірний
4. Тяжкий
5. Дуже тяжкий або надзвичайний

С. Збудження/Агресія**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи бувають у пацієнта періоди, коли він/вона відмовляється взаємодіяти або не дозволяє допомогати йому/їй? З ним важко ладнати?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи пацієнт засмучується, якщо хтось намагається йому допомогти, чи опирається таким діям, як миття або перевдягання? _____
2. Чи упирається пацієнт, чи наполягає на тому, щоб було так, як він хоче? _____
3. Пацієнт не хоче взаємодіяти, опирається допомозі інших людей? _____
4. Чи є у пацієнта яка-небудь інша поведінка, через яку з ним важко ладнати? _____
5. Пацієнт кричить або гнівно лається? _____
6. Чи гримас пацієнт дверима, штовхає меблі, кидається речами? _____
7. Чи намагається пацієнт заподіяти біль або вдарити кого-небудь? _____
8. Чи присутня у пацієнта інша агресивна або збуджена поведінка? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість збудження/агресії.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - один раз на день або частіше.

- Вираженість:
1. Легка - поведінка збуджена, але нею можна керувати шляхом переспрямування або розради.
 2. Помірна - поведінка збуджена, та її важко переспрямувати або контролювати.
 3. Сильна - дуже збуджена та є основною причиною труднощів; може існувати загроза персональної шкоди. Часто потрібні ліки.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

D. Депресія/Дисфорія**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи виглядає пацієнт сумним або пригніченим? Чи говорить він/вона, що почувається сумним або пригніченим?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи бувають у пацієнта напади нестримного плачу або ридань, які, як здається, вказують на те, що пацієнту сумно? _____
2. Чи пацієнт розмовляє або поводить ся так, ніби він/вона сумує або є не в гуморі? _____
3. Чи принижує пацієнт себе або говорить, що відчуває себе невдахою? _____
4. Чи говорить пацієнт, що він/вона погана людина або заслуговує покарання? _____
5. Чи здається, що пацієнт ніби не вірить в свої сили або говорить, що у нього/неї немає майбутнього? _____
6. Чи говорить пацієнт, що він/вона – тягар для сім'ї або що сім'ї без нього/неї було б краще? _____
7. Чи виражає пацієнт бажання померти або говорить про те, щоб вбити себе? _____
8. Чи проявляє пацієнт інші ознаки депресії або смутку? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість депресії.

- Частота:**
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - майже постійна присутність.

- Вираженість:**
1. Легка - депресія спричиняє дистрес але зазвичай реагує на переспрямування або розраду.
 2. Помірна - депресія спричиняє дистрес, симптоми депресії спонтанно повідомляються пацієнтом, та їх важко позбутися.
 3. Сильна - депресія спричиняє дуже тяжкий дистрес та є основною причиною страждань пацієнта.

- Дистрес:**
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

Е. Тривога**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи буває пацієнт дуже нервовим, стурбованим або наляканим без очевидних причин? Чи виглядає він/вона дуже напруженим/ою або неспокійним/ою? Чи боїться пацієнт бути нарізно від Вас?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи говорить пацієнт, що він/вона стурбований/а щодо запланованих подій? _____
2. Чи бувають у пацієнта напади, коли він/вона тремтить, не може розслабитися або занадто напружений/а? _____
3. Чи бувають у пацієнта періоди [або він/вона скаржиться], коли у нього/неї є задишка, він/вона хапає повітря або зітхає без будь-якої очевидної причини, окрім нервозності? _____
4. Чи скаржиться пацієнт на нервові тремтіння в шлунку, або прискорене чи посилене серцебиття, викликане нервозністю? [Симптоми не пояснюються поганим станом здоров'я] _____
5. Чи уникає пацієнт певних місць або ситуацій, які викликають нервозний стан, такі як їзда на машині, зустріч з друзями або знаходження в натовпі? _____
6. Чи пацієнт нервує та засмучається, коли розлучається з Вами [або його/її доглядачем]? [Чи тримається пацієнт за Вас, щоб вас не розділили?] _____
7. Чи проявляє пацієнт інші ознаки тривоги? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість тривоги.

Частота:

1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
4. Дуже часто - один раз на день або частіше.

Вираженість:

1. Легка - тривога спричиняє дистрес але зазвичай реагує на переспрямовування або розраду.
2. Помірна - тривога спричиняє дистрес, симптоми тривоги спонтанно повідомляються пацієнтом, та їх важко позбутися.
3. Сильна - тривога спричиняє дуже тяжкий дистрес та є основною причиною страждань пацієнта.

Дистрес:

Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?

0. Дистресу немає
1. Мінімальний
2. Легкий
3. Помірний
4. Тяжкий
5. Дуже тяжкий або надзвичайний

Г. Піднесений настрій/Ейфорія**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи здається пацієнт дуже веселим або дуже щасливим без видимих на те причин? Я не маю на увазі звичайне відчуття радості від зустрічей з друзями, отримання подарунків або від проведення часу з членами сім'ї. Я питаю про те, чи знаходиться пацієнт постійно в не нормально гарному настрої або знаходить смішним те, що інші смішним не вважають.

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи здається, що пацієнт відчуває себе дуже добре або дуже щасливим по-іншому, ніж зазвичай? _____
2. Чи пацієнт бачить гумор та сміється над тим, що інші не знаходять смішним? _____
3. Чи складається враження, що у пацієнта дитяче відчуття гумору, що у нього є схильність хихикати або недоречно сміятися (наприклад, коли з іншими відбувається що-небудь неприємне)? _____
4. Чи розповідає пацієнт анекдоти або відпускає зауваження, які сам пацієнт вважає смішними, але в яких мало смішного з погляду інших? _____
5. Чи він/вона по-дитячому пустує, наприклад, щипається або дуріє просто так, щоб потішитися? _____
6. Чи схильний пацієнт величатися або говорити, що він здатний зробити значно більше, ніж насправді, або що він багатший, ніж насправді? _____
7. Чи проявляє пацієнт які-небудь інші ознаки того, що він дуже добре себе відчуває або що він надмірно щасливий? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість піднесеного настрою/ейфорії.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - майже постійна присутність.

- Вираженість:
1. Легка - піднесений настрій помітний для друзів та сім'ї, але не критичний.
 2. Помірна - піднесений настрій помітно ненормальний.
 3. Сильна - піднесений настрій дуже виражений; пацієнт ейфоричний та вважає смішним майже все.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

G. Апатія/Байдужість**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи пропав інтерес у пацієнта до навколишнього світу? Чи пропав у нього/неї інтерес до того, щоб щось робити або, можливо, у нього/неї не вистачає мотивації, щоб почати робити щось нове? Чи важче залучити його/її в розмову або залучити до щоденної домашньої роботи? Чи схильний він/вона до апатії, чи відсутня у нього/неї зацікавленість в тому, що оточує?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи здається пацієнт менш спонтанним в своїх діях і менш активним, ніж зазвичай? _____
2. Чи складається враження, що пацієнт не схильний починати розмову? _____
3. Чи пацієнт менш ніжний та менш емоційний у порівнянні з тим, який він/вона є зазвичай? _____
4. Чи можна сказати, що пацієнт менше займається щоденними домашніми справами? _____
5. Чи здається, що пацієнта менше цікавлять діяльність та плани інших? _____
6. Чи втратив пацієнт інтерес до друзів і членів своєї сім'ї? _____
7. Чи пацієнт проявляє менше ентузіазму по відношенню до того, що його зазвичай цікавило? _____
8. Чи проявляє пацієнт будь-які інші ознаки того, що йому/їй байдуже виконання нових справ? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість апатії/байдужості.

Частота:

1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
4. Дуже часто - майже постійна присутність.

Вираженість:

1. Легка - апатія помітна, але спричиняє незначний вплив на повсякденну діяльність; тільки незначно відрізняється від звичайної поведінки пацієнта; пацієнт відповідає на пропозиції прийняти участь у діяльності.
2. Помірна - апатія дуже помітна; може бути подолана доглядачем за допомогою підбадьорення та заохочення; відповідає спонтанно тільки на серйозні події, такі як візит близьких родичів або членів родини.
3. Сильна - апатія дуже помітна та зазвичай підбадьорення та зовнішні події не спрацьовують.

Дистрес:

Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?

0. Дистресу немає
1. Мінімальний
2. Легкий
3. Помірний
4. Тяжкий
5. Дуже тяжкий або надзвичайний

Н. Розгальмованість**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи створюється у Вас враження, що пацієнт діє імпульсивно, не роздумуючи? Чи говорить він щось, або робить що-небудь таке, що не прийнято говорити або робити на людях? Чи здійснює він вчинки, через які ніяково Вам або оточуючим?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання). ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи пацієнт діє імпульсивно, без роздумів про наслідки? _____
2. Чи говорить пацієнт з незнайомими людьми так, ніби він їх знає? _____
3. Чи говорить пацієнт іншим людям якісь нетактовні речі або ображає їх почуття? _____
4. Чи говорить пацієнт грубості або непристойності, які зазвичай би він не сказав? _____
5. Чи говорить пацієнт відкрито про проблеми особистого або інтимного плану, які зазвичай не обговорюються на людях? _____
6. Чи дозволяє пацієнт собі вільності, чи чіпає або обіймає інших так, як йому/їй не притаманно? _____
7. Чи є ще які-небудь ознаки того, що пацієнт втратив контроль над своїми поривами? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість розгальмованості.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - майже постійна присутність.

- Вираженість:
1. Легка - розгальмованість помітна, але зазвичай реагує на переспрямування та керування.
 2. Помірна - розгальмованість дуже помітна, та доглядачеві її важко подолати.
 3. Сильна - розгальмованість зазвичай не реагує на жодні втручання доглядача та є причиною ніяковості або соціального дистресу.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

I. Дратівливість**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи легко пацієнт гарячитися і виходить з себе? Чи легко він піддається змінам настрою? Чи проявляє пацієнт надмірну нетерплячість? Я питаю не про ті ситуації, коли людина турбується через втрату пам'яті або нездатності робити звичайні речі; мені цікаво дізнатися, чи спостерігається у пацієнта аномальна дратівливість, нетерплячість або різкі зміни настрою, зазвичай не характерні для нього?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи можна сказати, що у пацієнта важка вдача, що він «виходить із себе» через дурниці? _____
2. Чи спостерігаються у пацієнта різкі зміни настрою: то був у гарному настрої, а через хвилину вже сердитий? _____
3. Чи бувають у пацієнта раптові спалахи гніву? _____
4. Чи проявляє пацієнт нетерплячість, наприклад, можливо, він/вона не виносить, коли що-небудь відкладають, або йому/їй важко дочекатися запланованих подій? _____
5. Чи пацієнт примхливий або дратівливий? _____
6. Чи пацієнт схильний до суперечок, і з ним важко поладнати? _____
7. Чи спостерігаються у пацієнта ще які-небудь ознаки дратівливості? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість дратівливості.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - майже постійна присутність.

- Вираженість:
1. Легка - дратівливість або емоційна лабільність помітна, але зазвичай реагує на переспрямування або розраду.
 2. Помірна - дратівливість та емоційна лабільність дуже помітні, і їх важко подолати доглядачеві.
 3. Сильна - дратівливість та емоційна лабільність дуже помітні, вони зазвичай не реагують на жодні втручання доглядача та вони є основною причиною дистресу.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

J. Аномальна рухова активність**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи ходить пацієнт туди-сюди, чи робить знову і знову одне й те саме, наприклад, постійно відкриває двері шаф, висуває шухляди столу, постійно смикає що-небудь в руках, крутить в руках вірьовки або нитки?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи ходить пацієнт безцільно по будинку туди-сюди? _____
2. Чи є у пацієнта схильність постійно заглядати в шафи і шухляди столів, ритися в них, діставати все звідти? _____
3. Чи є у пацієнта схильність постійно роздягатися і одягатися? _____
4. Чи є якісь дії, які пацієнт повторює знову і знову, які-небудь дивні звички? _____
5. Чи робить пацієнт постійне одне і те ж, наприклад, розстібає і застібає гудзики, намотує мотузок і т.д.? _____
6. Чи спостерігається у пацієнта надмірна метушливість, чи здається Вам, що він не в змозі спокійно сидіти, чи смикає він ногами або постукує весь час пальцями? _____
7. Чи є ще які-небудь дії, які пацієнт повторює знову і знову? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість аномальної рухливої активності:

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - майже постійна присутність.

- Вираженість:
1. Легка - аномальна рухлива активність помітна, але спричиняє незначний вплив на повсякденну діяльність.
 2. Помірна - аномальна рухлива активність дуже помітна; може бути подолана доглядачем.
 3. Сильна - аномальна рухлива активність дуже помітна; зазвичай не реагує на жодні втручання доглядача, та вона є основною причиною дистресу.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

К. Розлади сну та поведінки вночі**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи має пацієнт труднощі зі сном (не враховується, якщо пацієнт просто один або два рази за ніч встає, щоб сходити в туалет, та швидко засинає знову)? Чи він/вона не спить вночі? Чи він/вона блукає вночі, вдягається або турбує Ваш сон?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи має пацієнт труднощі із засинанням? _____
2. Чи встає пацієнт протягом ночі (не враховується, якщо пацієнт просто один або два рази за ніч встає, щоб сходити в туалет, та швидко засинає знову)? _____
3. Чи пацієнт ходить, блукає або займається неприйнятними справами вночі? _____
4. Чи пацієнт будить Вас вночі? _____
5. Чи пацієнт просинається вночі, вдягається та планує йти кудись вважаючи, що вже ранок та вже час почати день? _____
6. Чи пацієнт просинається занадто рано вранці (раніше ніж він/вона зазвичай це робить)? _____
7. Чи пацієнт занадто спить вдень? _____
8. Чи пацієнт має інші відхилення поведінки вночі, що турбують Вас, про які ми не говорили? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість розладів сну та поведінки вночі.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - один раз на день або частіше (кожну ніч)

- Вираженість:
1. Легка - проблеми з поведінкою вночі бувають, але вони не є критичними.
 2. Помірна - проблеми з поведінкою вночі бувають та турбують пацієнта та сон доглядача; більше ніж один тип проблем з поведінкою вночі може бути присутнім.
 3. Сильна - проблеми з поведінкою вночі бувають; декілька типів проблем з поведінкою вночі можуть бути присутніми; пацієнт перебуває у значному дистресі протягом ночі, та сон доглядача сильно стурбований.

- Дистрес:
- Наскільки важкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

L. Розлади апетиту та поведінки, пов'язаної з прийомом їжі**(НЕ ЗАСТОСОВНО)**

Чи має пацієнт будь-які зміни апетиту, ваги або звичок харчування (вважайте не прийнятним, якщо пацієнт паралізований та потребує годування)? Чи були будь-які зміни у різновидах їжі, яким він/вона надавали перевагу?

НІ (Якщо немає, переходьте до наступного скринінгового питання).

ТАК (Якщо так, переходьте до підзапитань).

1. Чи пацієнт втрачав апетит? _____
2. Чи мав пацієнт збільшення апетиту? _____
3. Чи пацієнт втратив вагу? _____
4. Чи пацієнт набрав вагу? _____
5. Чи пацієнт мав зміни у звичках харчування, наприклад, став класти собі у рот одразу забагато їжі? _____
6. Чи пацієнт мав зміни у своїх звичках стосовно своєї улюбленої їжі, наприклад, їв забагато солодощів або інших специфічних видів їжі? _____
7. Чи у пацієнта розвинулись звички харчування з вживанням тих самих видів харчів кожен день або вживання їх у тому самому особливому порядку? _____
8. Чи були ще якісь зміни в апетиті або звичках харчування, про які я не запитав? _____

Якщо скринінгове питання підтверджується, визначте частоту та вираженість розладів апетиту та поведінки, пов'язаної з прийомом їжі.

- Частота:
1. Рідко - менше, ніж один раз на тиждень.
 2. Інколи - приблизно один раз на тиждень.
 3. Часто - декілька разів на тиждень, але рідше, ніж щодня.
 4. Дуже часто - один раз на день або частіше, або майже постійна присутність

- Вираженість:
1. Легка - зміни в апетиті або харчових звичках присутні, але не призвели до змін у вазі та не турбують.
 2. Помірна - зміни в апетиті або харчових звичках присутні та призводять до незначних коливань ваги.
 3. Сильна - очевидні зміни в апетиті або харчових звичках присутні та призводять до коливань ваги, вони засмучують або ж турбують пацієнта.

- Дистрес:
- Наскільки тяжкий емоційний дистрес (тобто негативний стрес) викликає у Вас цей симптом?
0. Дистресу немає
 1. Мінімальний
 2. Легкий
 3. Помірний
 4. Тяжкий
 5. Дуже тяжкий або надзвичайний

Бристольська шкала активності у повсякденному житті (BADL)

Шкала BADL використовується для оцінювання чинників життєдіяльності (приготування їжі, одягнення, умивання, гігієнічних навичок, пересування, орієнтації і т.ін.). Оцінка здійснюється лікарем за 3-х бальною системою (від 0 балів до 3-х балів). Критерії бальних оцінок представлені у шкалі BADL в формі ранжируваних тверджень.

1. Приготування їжі.

- А. Може вибрати продукти і приготувати відповідну їжу (0 балів).
- Б. Може приготувати їжу, якщо інгредієнти, приготовлені попередньо (1 бал).
- В. Може готувати їжу, якщо пацієнта спонукати до кожного етапу (2 бали).
- Г. Не може готувати їжу, навіть при підказці (спонуканні) і нагляді (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

2. Вживання їжі.

- А. Приймає їжу як завжди, правильно використовуючи прибори (0 балів).
- Б. Приймає їжу як завжди, якщо вона приготовлена, або використовує тільки ложку (1 бал).
- В. Використовує пальці для їжі (2 бали).
- Г. Вимагає стороннього годування (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

3. Приготування напоїв.

- А. Може вибрати інгредієнти і приготувати напої (0 балів).
- Б. Може приготувати напої, якщо інгредієнти підготовлені (1 бал).
- В. Може приготувати напої при спонуканні (покроковій підказці) до кожного етапу (2 бали).
- Г. Не може приготувати напої, навіть при спонуканні (підказці) і нагляді (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

4. Вживання напоїв.

- А. П'є як завжди (0 балів).
- Б. П'є за допомогою пристроїв (1 бал).
- В. Не може пити самостійно, але намагається (2 бали).
- Г. П'є тільки зі сторонньою допомогою (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

5. Одягання.

- А. Вибирає відповідний одяг і самостійно одягається (0 балів).

Б. Одягає одяг в неправильному порядку / задом наперед / одягається неохайно (1 бал).

В. Самостійне одягання неможливо, але пацієнт намагається (2 бали).

Г. Не здатний допомагати одягання, не вимагає одягання (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

6. Умивання.

А. Умивається регулярно і незалежно (0 балів).

Б. Може вмиватися, якщо дати мило, серветки, рушники і т.ін. (1 бал).

В. Може вмиватися самостійно при нагадуванні кожного з етапів і під наглядом (2 бали).

Г. Не може вмиватися самостійно, потребує сторонньої допомоги (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

7. Чищення зубів.

А. Чистить зуби самостійно, регулярно (0 балів).

Б. Чистить зуби, якщо отримує відповідні вказівки (1 бал).

В. Вимагає часткової допомоги: видавлювання пасти на щітку та ін. (2 бали).

Г. Вимагає сторонньої допомоги (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

8. Прийняття ванни / душа.

А. Приймає регулярно і незалежно (0 балів).

Б. Вимагає, щоб ванна була налитаю, душ включений, але миється самостійно (1 бал).

В. Вимагає нагляду і спонукання до прийняття ванни / душа (2 бали).

Г. Повна залежність, вимагає повної підтримки (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

9. Користування туалетом

А. Користується туалетом нормально, коли це необхідно (0 балів).

Б. Вимагає супроводу в туалет і допомогу у використанні (1 бал).

В. Не тримає сечу або кал (2 бали).

Г. Не тримає сечу і кал (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

10. Пересування.

А. Може сідати в крісло і вставати з нього (0 балів).

Б. Може сідати в крісло, але потребує допомоги, щоб встати з нього (1 бал).

В. Потребує допомоги, щоб сідати в крісло і вставати з нього (2 бали).

Г. Повна залежність: повинен бути посаджений в крісло і піднятися з нього (3 бали).

Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

11. Хода.

- А. Ходить незалежно (0 балів).
- Б. Ходить з підтримкою за меблі, руку та ін. (1 бал).
- В. Використовує пристрої для ходьби: ходунки, палицю та ін. (2 бали).
- Г. Повна неможливість ходити (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

12. Орієнтація в часі.

- А. Повністю орієнтований в часі (дата, день тижня та ін.) (0 балів).
- Б. Не знає часу/дати та ін., але не виглядає дезорієнтованим (1 бал).
- В. Постійно питає дату, день тижня та ін. (2 бали).
- Г. Плутає день і ніч (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

13. Орієнтація в місці.

- А. Повністю орієнтований в навколишній обстановці (0 балів).
- Б. Орієнтується тільки в добре знайомій обстановці (1 бал).
- В. Губиться в межах свого будинку, вимагає нагадування, де ванна та ін. (2 бали).
- Г. Не розпізнає свій будинок, як свій, намагається його покинути (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

14. Комунікація.

- А. Здатний до повної адекватної розмови (0 балів).
- Б. Демонструє розуміння, намагається відповідати словами, жестами (1 бал).
- В. Розуміє себе, але відчуває труднощі в розумінні інших (2 бали).
- Г. Не відповідає на звернення інших осіб, повністю порушена комунікація (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

15. Користування телефоном.

- А. Використовує телефон за призначенням (0 балів).
- Б. Використовує телефон, якщо номер названий, або представлений в письмовому вигляді (1 бал).
- В. Відповідає на дзвінки, але не може здійснювати їх (2 бали).
- Г. Не в змозі використати телефон взагалі (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

16. Робота по дому / саду.

- А. Може виконувати домашню роботу на колишньому рівні (0 балів).
- Б. Може виконувати домашню роботу, але не на колишньому рівні (1 бал).
- В. Обмежена участь в домашній роботі, навіть під наглядом (2 бали).

- Г. Нездатність / небажання брати участь у попередній активності (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

17. Здатність робити покупки.

- А. Робить покупки, як і раніше (0 балів).
- Б. Може зробити 1 або 2 покупки за списком або без нього (1 бал).
- В. Нездатність робити покупки самостійно, але може брати участь у закупівлях за допомогою інших осіб (2 бали).
- Г. Нездатність робити покупки, навіть за допомогою інших осіб (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

18. Розпорядження фінансами.

- А. Відповідальність за власні фінанси на колишньому рівні (0 балів).
- Б. Не може виписати квитанцію, але може написати ім'я та визначити грошовий обсяг (1 бал).
- В. Може написати ім'я, але не може визначити грошовий обсяг (2 бали).
- Г. Не може написати ім'я та визначити грошовий обсяг (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

19. Ігри / хобі.

- А. Займається на колишньому рівні (0 балів).
- Б. Бере участь, але вимагає інструкцій / нагляду (1 бал).
- В. Надає опір при включенні в гру, грає дуже повільно, необхідні вмовляння (2 бали).
- Г. Не в змозі брати участь або проявляє повне небажання приєднуватися до гри (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

20. Користування транспортом.

- А. Здатний водити машину, мотоцикл, або користуватися громадським транспортом самостійно (0 балів).
- Б. Не може водити, але користується громадським транспортом або велосипедом (1 бал).
- В. Не може користуватися громадським транспортом самостійно (2 бали).
- Г. Не може або не хоче користуватися громадським транспортом, навіть в супроводі (3 бали).
- Д. Не підходить жоден з варіантів (0 балів).

Інтерпретація результатів.

Для оцінки результатів здійснюється підрахунок тяжкості порушення кожної функції життєдіяльності пацієнта і загальний бал порушень активності у повсякденному житті.