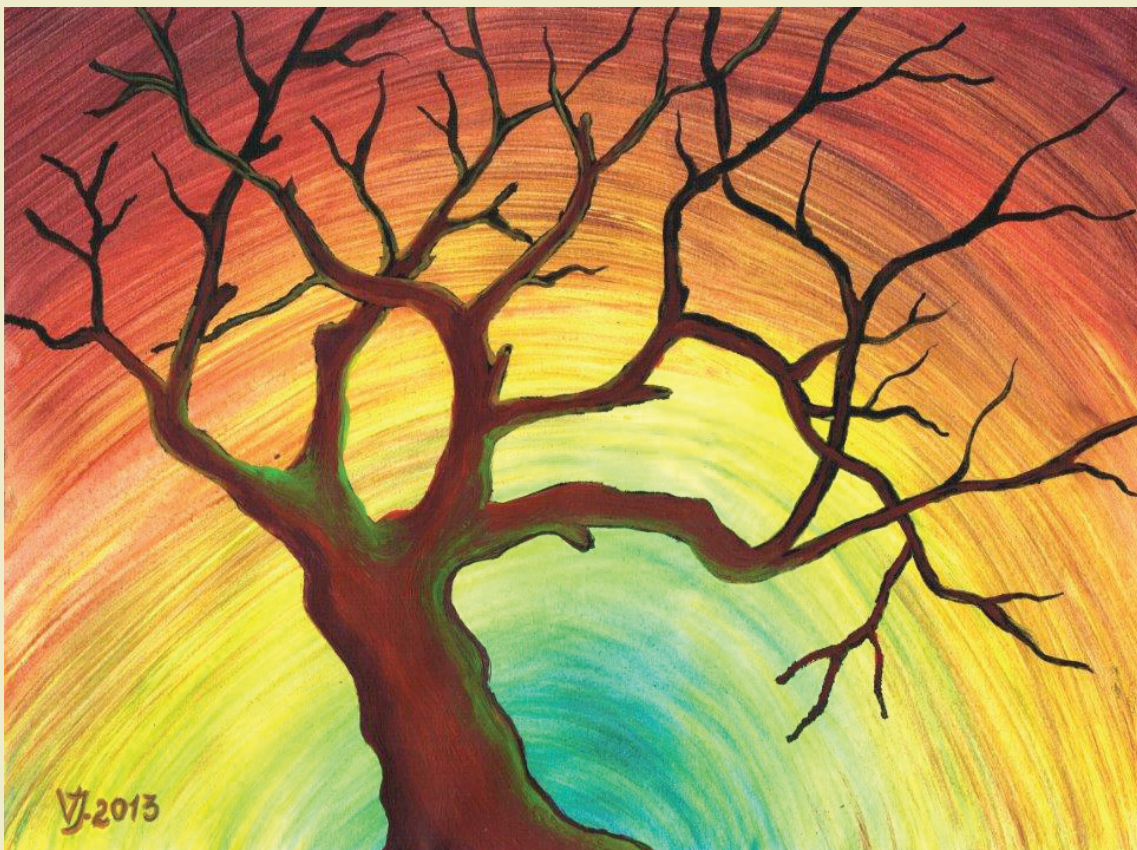


ISSN 1648-293X

BIOLOGICAL PSYCHIATRY AND PSYCHOPHARMACOLOGY

BIOLOGINĒ PSICHIATRIJA IR PSICHOFARMAKOLOGIJA

Vol. 15, No 2, 2013, August
T. 15, Nr. 2, 2013 m. rugpjūtis



8th Baltic Symposium of Biological Psychiatry

“Treatment of Substance Related Disorders: psychotherapy and medications”

ĮVADINIS PSICHOTERAPIJOS KURSAS, paremtas kognityvine ir elgesio psichoterapija

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
ELGESIO MEDICINOS INSTITUTAS

Pradžia: 2013 spalio 1 d.

ESMINIAI ĮVADINIO PSICHOTERAPIJOS (KOGNITYVINĖ IR ELGESIO TERAPIJA) KURSO ASPEKTAI

Kursas skirtas visų specialybių gydytojams ir psichologams.

- Baigusiems mokymus gydytojams bus išduodamas LSMU įvadinio psichoterapijos kurso baigimo pažymėjimas, suteikiantis teisę užsiimti siaura medicinos praktika – psichoterapija Lietuvos Respublikoje (SAM įsakymas Nr. V-680, 2004 09 29). Mokymas vyks pagal LSMU patvirtiną programą (kodas KMU 668). Psichologų psichoterapinė praktika kol kas neregamentuota, tačiau baigusieji šias studijas gaus maksimalų šiuo metu esamo universitetinio specialijų profesinių studijų podiplominio mokymo kursą psichoterapijos srityje ir LSMU įvadinio psichoterapijos kurso baigimo pažymėjimą.
- Programą registruota VU ir LSMU podiplominių studijų sistemoje www.medas.lt (kodas KMU 668).
- Mokymai vykdomi kartu su Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija (remiantis sutartimi Nr. PR/13/05/29/01, pasirašyta 2013 m. gegužės 29 d).
- Kurso trukmė – treji metai, 120 kreditų po 40 val. arba 180 ECTS kreditų, iš viso 4800 val. Kiekvienais metais mokymosi trukmė – 60 ECTS kreditų (1600 val.).

PRIĖMIMO Į ĮVADINĮ PSICHOTERAPIJOS KURSĄ TVARKA

Kandidatai pateikia šiuos dokumentus(tie, kurie dar nėra atsiuntę):

1. Laisvos formos prašymą, adresuotą LSMU Elgesio medicinos instituto direktoriui hab.dr. Robertui Bunevičiui dalyvauti kursuose „**Kognityvioji ir elgesio psichoterapija: įvadinis kursas**“ (kursų kodas KMU 668).
2. Autobiografiją (CV) su įgytų kvalifikacijų ir baigtų kursų aprašymais.
3. Mokslo dokumentų kopijas (bakalauro, magistro diplomų).
4. Motyvacinį laišką.

Dokumentus siųsti el. paštu: reda.repeckaite@neuromedicina.lt, faksu 8 37 333843 arba registruotu paštu. (Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijai, Tvirtovės alėja 90A, Kaunas, LT-50185).

- Programos mokymo komitetas priima sprendimą dėl kandidato (-ės) priėmimo. Apie sprendimo rezultatus kandidatas (-ė) informuojamas raštu (arba el. paštu). Mokymo komiteto sprendimas nepriimti kandidato nėra neskundžiamas.
- Gavęs patvirtinimą dėl studijų programos dalyvis turėtų užsiregistruoti studijų programoje: www.medas.lt ir iki **2013 rugsėjo 10 d.** pervesti stojamąjį mokestį už studijas **290 Lt** į patvirtinimo rašte (sutartyje) nurodytą sąskaitą. Stojamasis mokestis bus minusuotas iš pusmečio, metų mokymo kainos, programos dalyviui nutraukus studijas – negražinamas.
- Programos dalyviai pasirašo sutartis su LSMU Elgesio medicinos institutu. Sutartys su programos dalyviais bus pasirašomos iki **2013 m. rugsėjo 12 d.**

APMOKĖJIMAS UŽ KURSUS

- Kaina metams – **4900 Lt**, galima mokėti du kartus po 2450 Lt (vienam semestrai, mokant pirmą kartą, minusuoti stojamojo mokestio sumą – 290 Lt). Sumokėti už studijas pirmąją dalį reikia iki pirmojo užsiėmimo pradžios į sutartyje nurodytą sąskaitą.
- Kursus apmoka patys programos dalyviai arba įstaigos.



C O N T E N T S
T U R I N Y S

EDITOR-IN-CHIEF Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lithuania	VYRIAUSIASIS REDAKTORIUS Robertas BUNEVIČIUS, Palanga, Lietuva
FIELD EDITORS	SRITIES REDAKTORIAI
Clinical Psychiatry Leo SHER, New York, USA	Klinikinės psichiatrijos Leo SHER, New York, JAV
Psychopharmacology Jaanus HARRO, Tartu, Estonia	Psichofarmakologijos Jaanus HARRO, Tartu, Estija
REGIONAL EDITORS	REGIONINIAI REDAKTORIAI
For Estonia Eduard MARON, Tallinn, Estonia	Estijai Eduard MARON, Talinas, Estija
For Latvia Elmars RANCANS, Riga, Latvia	Latvijai Elmars RANCANS, Ryga, Latvija
For Lithuania Dainius PŪRAS, Vilnius, Lithuania	Lietuvai Dainius PŪRAS, Vilnius, Lietuva
For Poland Wieslaw J. CUBALA, Gdansk, Poland	Lenkijai Wieslaw J. CUBALA, Gdanskas, Lenkija
ASSISTANT EDITOR Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lithuania	ATSAKINGOJI REDAKTORĖ Aurelija PODLIPSKYTĖ, Palanga, Lietuva
ASSISTANT SECRETARY Solveiga BLAŽIENĖ, Kaunas, Lithuania	ATSAKINGOJI SEKRETORĖ Solveiga BLAŽIENĖ, Kaunas, Lietuva
EDITORIAL BOARD	REDAKCIJINĖ KOLEGIJA
Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lithuania	Virginija ADOMAITIENĖ, Kaunas, Lietuva
Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estonia	Lembit ALLIKMETS, Tartu, Estija
Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lithuania	Julija BROŽAITIENĖ, Palanga, Lietuva
Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lithuania	Gintautas DAUBARAS, Vilnius, Lietuva
Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lithuania	Vytenis P. DELTUVA, Kaunas, Lietuva
Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lithuania	Algirdas DEMBINSKAS, Vilnius, Lietuva
Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lithuania	Antanas GOŠTAUTAS, Kaunas, Lietuva
Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lithuania	Vanda LIESIENĖ, Kaunas, Lietuva
Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lithuania	Alvydas NAVICKAS, Vilnius, Lietuva
Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lithuania	Julius NEVERAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Artūras PETRONIS, Toronto, Ontario, Canada	Artūras PETRONIS, Torontas, Ontarijas, Kanada
Sigita PLIOPLYS, Chicago, Illinois, USA	Sigita PLIOPLYS, Čikaga, Ilinojus, JAV
Arthur J. PRANGE, Chapel Hill, North Carolina, USA	Arthur J. PRANGE, Čapel Hilas, Šiaurės Karolina, JAV
Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lithuania	Daiva RASTENYTĖ, Kaunas, Lietuva
Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lithuania	Palmira RUDALEVIČIENĖ, Vilnius, Lietuva
Robert STERN, Providence, Rhode Island, USA	Robert STERN, Providensas, Rod Ailendas, JAV
RomaŠERKŠNIENĖ, Kaunas, Lithuania	Roma ŠERKŠNIENĖ, Kaunas, Lietuva
Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lithuania	Arimantas TAMAŠAUSKAS, Kaunas, Lietuva
Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lithuania	Giedrius VARONECKAS, Palanga, Lietuva
LITHUANIAN LANGUAGE EDITOR Teresė LESKAUSKIENĖ	LIETUVIŲ KALBOS REDAKTORĖ Teresė LESKAUSKIENĖ
LAYOUT Aurelija PODLIPSKYTĖ	MAKETUOTOJA Aurelija PODLIPSKYTĖ

Oficialus Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos (LBPD) leidinys
Remiamas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto
LEIDĖJAS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas
Vydūno al. 4 LT-00135 Palanga. Tel. (8460) 30017, faksas (8 460) 30014
VIRŠĖLYJE – „13 ir KO“ klubo nario Jono Vaikaso paveikslas
PUSLAPIS INTERNETE <http://www.pri.kmu.lt/biological-psychiatry.htm>
SPAUSDINO IĮ S. Jokužio leidykla-spaustuvė

EDITORIAL / REDAKCIJOS SKILTIS.....62

RESEARCH REPORTS

Eglė Urbonavičiūtė, Inga Duonėlienė, Robertas Bunevičius
Ambulatorinių pacientų depresijos simptomų sąsaja su pirminės
asmens sveikatos priežiūros įstaigos darbu krūviu.....63

REVIEW

Vanessa LaBode, Leo Sher
Improved prevention with preparation: what to teach about suicide ..68

Vanessa LaBode
Binge eating disorder: not a form of gluttony71

Edvina Vitkauskaitė, Elona Juozaitytė, Jurgita Drukenienė,
Robertas Bunevičius
A systematic review of cancer related fatigue74

GYDYMO REKOMENDACIJOS

Ralf Ihl, Lutz Frölich, Bengt Winblad, Lon Schneider, Alistair
Burns, Hans-Jürgen Möller ir Pasaulinės biologinės psichiatrijos
draugijų federacijos Alzheimerio ligos ir kitų demencijų
biologinio gydymo rekomendacijų darbo grupė
Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos (angl.
WFSBP) Alzheimerio ligos ir kitų demencijų biologinio gydymo
rekomendacijos78

INSTUMENTUOTĖ

Henrikas Kazlauskas
Blessed`o demencijos skalės vertinimas diagnozuojant demenciją ..102

KNYGŲ APŽVALGA

Neuropsichiatriniai sutrikimai (red. K. Miyoshi, Y. Morimura,
K. Maeda)104

DISERTACIJOS

Ingridos Mockutės daktaro disertacija „Motinos skydliaukės
funkcijos ir emocinės būklės nėštumo metu įtaka naujagimio
tirostimuliuojančio hormono koncentracijai ir antropometriniam
rodikliams“105

KRONIKA

Įspūdžiai iš X pasaulinio biologinės psichiatrijos kongreso
Prahoje106

Encephalomyelitis and Bornavirus – 100 years of research

Hanns LUDWIG

Free University of Berlin, Germany



In 1911 Joest & Degen recognized that an encephalomyelitis non-purulenta, an inflammatory reaction localising in central areas of the brain of fatally diseased horses, was characteristic for a head disease, a so called “hitze Kopfkrankeheit”, later on coined “Borna'sche Krankheit”, Borna Disease.

Mammals more often show silent infections than overt disease.

Endemic infections in the indigenous host (the horse) of 60% in Europe, contrasted a low infection rate (< 1%) in Australia, whereas 30% of humans are infected (Germany, Australia).

Deadly infections, only seen in animals, suggest to have exacerbated the accumulation of viral antigen beyond critical thresholds, as deduced from successful antiviral therapy with amantadine. However, once this point of uncontrolled viral replication in the brain is reached, animals cannot survive.

Deduced from animal experiments infectious viral structures enter neuronal circuits and by axonal flow spread to the hippocampus and other limbic areas. Neurons of the dentate gyrus are most sensitive to degeneration. A typical laminar accumulation of antigen in hippocampal layers expressed in an intimate affinity to Kainat-1(KA-1) receptors, can be explained by affinity to the glutamatergic system. This parallels a high prevalence of p40 and p24 proteins in the retina, where glutamate receptors accumulate. Centrifugal spreading into the autonomic nerve system may influence the neurotransmitter balance. Under natural conditions this accounts for colic symptoms (known in horses), possibly being also involved in the “Irritable Bowl Syndrome” of human Chronic Fatigue Syndrome (CFS)-patients.

Neither infected tree shrews with altered social behaviour, nor BDV infected cats showed overt disease, although a severe encephalomyelitis lymphocytaria was found in limbic brain areas.

BDV-induced pathology becomes further complicated by the fact, that virus is present in brain and periphery, coinciding with severe neurological and psychiatric symptoms in vulnerable subjects.

The N- and P-proteins of BDV, produced abundantly, are shed into the blood plasma. They represent the major immunogenic components and are enriched in neurons and glial cells of the limbic system, most probably being responsible for changed functions in such cells and the consecutive neurotransmitter disturbances. A selective binding of viral proteins to brain structures functionally summarized as the limbic system parallels highest virus-, antigen-, and RNA loads in natural and experimental infections.

A double sandwich ELISA with coupled N- and P-protein-specific monoclonal antibodies measuring native viral proteins in blood, CSF or organs, as low as 1.5-3.0 ng/ml, allowed

to catch circulating immune complexes (CICs), and by this opened new fields for epidemiological studies.

Humans seem to better control natural infections than animals, and the psychiatric symptoms coinciding with an activated viral state are most variable. Fatal outcomes have not been observed in humans, and BDV infection with encephalitis, as recently reported in China, is rare, but fits present concepts.

Viral footprints, like proteins and occasionally RNA are found in blood plasma, although the excreting cells remain unknown till now, but can be assumed to be present in spleen, liver, and bone marrow.

Approximately 5% of the population (16% of the infected individuals), diagnosed with affective disorders, suffers from frequent or chronic activation processes (based on antigen & CIC measurements) and/or presents with severe antigenemia in acute episodes. BDV infections in man are known globally (AU, AT, BR, FR, CZ, DE, IT, JP, GB, US, PL, CH, recently in LI, CN, and IR).

Regarding a selectivity of BDV components to mammalian limbic system structures, most probably to the KA-1 receptor of the glutamate system is supportive for the glutamate-deficiency hypothesis which points to depression and cognitive deficits. From this BDV should be considered a major cofactor in multi-factorial human psychiatric disorders. Non-specific stress events may initiate immune suppression causally leading to virus activation. Viral interference with the hypothalamic-pituitary gland (HPA)-axis influences such disease patterns to worsen and eventually to run into a chronic course.

To conclude, the concept of encephalomyelitis with peripheral lymphocytic infiltrations in the brain originally reported by Joest, seems not to be the cause of disease, although it was favoured for almost 100 years. Distinct behaviour and cognitive changes depending upon virus-induced disturbances in the function of neuro- and neurotransmitter networks are more likely to play a major etiopathogenetic role.

After clarification most of the biological parameters and evaluating a variety of infection models, BDV has attracted major interest and gained significant importance in human infections. Starting with antibody findings in psychiatric patients, followed by detection of antigen and immune complexes in blood of patients, controls and blood donors by Bode and her group (confirmed in Australia), the effective treatment with amantadine of patients carrying virus markers, offers new hope for major mood disorder patients (this therapy has also successfully been applied in diseased animals).

The recent ground breaking discovery of the N-gen of BDV integrated into the germ line (the so called EBLNs) with its possible influence on disease in humans provoke DNA analyses from mood disorder patients collected in Bode's Biobank of 30.000 blood samples to lift the secret of a 40 million old gene on the balance of human mood and health.

Address for correspondence: Hanns Ludwig, Prof. of Virology, Free University of Berlin, Germany; Email: hanns.ludwig@web.de or hlvirol@zedat.fu-berlin.de

Ambulatorinių pacientų depresijos simptomų sąsaja su pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigos darbo krūviu

Association between the symptoms of depression of ambulatory patients and the workload of primary health care centre

Eglė URBONAVIČIŪTĖ¹, Inga DUONĖLIENĖ², Robertas BUNEVIČIUS²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto MA Visuomenės sveikatos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto MA Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas, Palanga, Lietuva

SUMMARY

Aim of the study. To compare the frequency of visits to general practitioners and medical specialists, and number of laboratory tests in primary care patients with and without depressive symptoms.

Methods. Questionnaire survey consisting of seven closed-ended questions about demographic information and information about the prescribed medications to treat depression and anxiety disorders was performed in patients attending family doctor. Depression and anxiety symptoms were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). According to HADS-depression subscale (HADS-D) scores all study subjects were divided into two groups: one group consisted of 24 patients with depressive symptoms, and the second group consisted of 79 patients without depressive symptoms. Data for time budget analysis were collected by retrospective survey.

Results. Patients with depressive symptoms compared to patients without depressive symptoms more frequently attended family doctor for consultations, more often were referred to neurologist and for laboratory evaluations.

Conclusions. Depression in primary care patients results in increased workload of the primary health care system.

Key words. depression, outpatient visits, general practitioner, referrals for consultation, laboratory tests.

SANTRAUKA

Tyrimo tikslas. Palyginti ambulatorinių pacientų apsilankymų dažnį pas bendrosios praktikos gydytojus ir gydytojus specialistus bei atliktų laboratorinių tyrimų skaičių ir struktūrą tarp pacientų, turinčių ir neturinčių depresijos simptomų.

Metodika. Atlikta anketinė apklausa, sudaryta iš septynių uždarojo tipo klausimų, skirta surinkti demografinę informaciją apie tiriamąjį bei informaciją apie išrašytus vaistus depresijai arba nerimui gydyti. Depresijos ir nerimo simptomams įvertinimui naudota Ligoninės nerimo ir depresijos skalė (angl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS). Pagal HADS-depresijos (HADS-D) subskalės rezultatus visi tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: pirmąją grupę sudarė 24 pacientai, turintys depresijos simptomų, antrąją grupę sudarė 79 pacientai, neturintys depresijos simptomų. Laiko biudžeto analizei surinkti retrospektyvūs tyrimo duomenys.

Rezultatai. Per pusę metų į pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigą pakartotinai kreipėsi daugiau pacientų, turinčių depresijos simptomų, nei pacientų, neturinčių depresijos simptomų. Pacientai, turintys depresijos simptomų, lyginant su pacientais, neturinčiais depresijos simptomų, dažniau konsultavosi su gydytojais specialistais, ypač neurologais, be to jiems dažniau buvo atliekami laboratoriniai tyrimai.

Išvada. Pacientai, turintys depresijos simptomų, pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigoms sąlygoja didesnę darbo krūvį nei pacientai, neturintys depresijos simptomų.

Raktažodžiai: depresija, ambulatorinių pacientų apsilankymai, bendrosios praktikos gydytojas, siuntimai konsultuotis, laboratoriniai tyrimai.

IVADAS

Didelis psichikos sutrikimų paplitimas yra viena didžiausių ir aktualiausių šiuolaikinės visuomenės sveikatos problemų [1, 2]. Depresija yra vienas labiausiai paplitusių psichinės sveikatos sutrikimų ne tik bendrojoje populiacijoje [3, 4], bet ir tarp ambulatoriškai pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose besilankančių pacientų [1, 5, 6].

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis depresijos paplitimas siekia 3–5 proc. pasaulio gyventojų skaičiaus [7]. Asmenų, turinčių depresijos simptomų, skaičius tarp pacientų, besikreipiančių į pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigas, yra dar didesnis ir siekia 5–10 proc. šių įstaigų aptarnaujamų asmenų [8, 9]. Kiti tyrimai rodo, kad

tarp vyresnio amžiaus ambulatorinių pacientų depresijos paplitimas gali siekti 19 ar netgi 28 proc. [2].

Depresinių sutrikimų neigiamas poveikis visuomenės ir asmens gerovei laikomas vienu didžiausių tarp visų lėtinių ligų [10]. Dažniausiai depresijos pasekmės yra sumažėjęs asmens socialinis aktyvumas, nedarbingumas, neįgalumas, blogesnė gyvenimo kokybė, ligotumas (didelis gretutinių ligų skaičius) [11, 12].

Yra duomenų [13, 14, 15], kad pacientai, turintys depresijos simptomų, žymiai dažniau lankosi pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose, kreipiasi į bendrosios praktikos gydytojus, dažniau siunčiami konsultuoti gydytojams specialistams, jiems daugiau atliekama laboratorinių ir radiologinių tyrimų palyginus su pacientais, neturinčiais

depresijos simptomų. Manoma, kad didelis depresijos simptomų paplitimas visuomenėje sąlygoja didesnę pirminės asmens sveikatos priežiūros paslaugų poreikį, didesnę sveikatos priežiūros sistemos darbo krūvį ir veiklos sąnaudas [14].

Tyrimo tikslas – palyginti pacientų, turinčių ir neturinčių depresijos simptomų, ambulatorinių apsilankymų dažnį pas bendrosios praktikos gydytojus ir gydytojus specialistus bei atliktų laboratorinių tyrimų skaičių bei struktūrą.

TIRIAMŪJŲ KONTINGENTAS IR TYRIMO METODAI

Tyrimas buvo vykdomas 2009 m. kovo – balandžio mėn., taikant anketinės apklausos, testavimo ir laiko biudžeto analizės metodus. Tyrime dalyvavo VŠĮ Kauno Centro poliklinikos aptarnaujami pacientai, sulaukę 18 metų. Tiriama asmens informavimo forma kartu su tyrimui parengta anketa bei Ligoninės nerimo ir depresijos skale (angl. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) buvo išdalytos laukiamųjų patalpose esantiems pacientams. Iš viso išdalyta 200 anketų ir 200 HADS egzempliorių, iš jų grąžinta 161 (atsako dažnis – 80,5 proc.). Iš grąžintų anketų ir HADS, 23 tiriamųjų duomenys buvo atmesti, nes respondentai nebuvo registruoti VŠĮ Kauno Centro poliklinikos pacientai; dar 25 tiriamųjų duomenys nebuvo įtraukti į tyrimą, nes anketos buvo ne visiškai užpildytos. Retrospektyvųjį laiko biudžeto protokolą nepavyko užpildyti dar 10 tiriamųjų. Tiriamųjų kontingentą sudarė 103 asmenys nuo 18 iki 84 metų, iš jų: 56 proc. moterų ir 44 proc. vyrų. Respondentų amžiaus vidurkis – 50 metų (95 proc. PI: 47–54).

Anketinė apklausa. Tyrimui naudotą anketą sudarė septyni uždarojo tipo klausimai. Dauguma klausimų turėjo fiksuotus atsakymus, kai respondentai galėjo pasirinkti vieną iš dviejų ar daugiau atsakymų variantų. Pirmieji šeši anketos klausimai buvo skirti demografinėi informacijai apie respondentą surinkti. Paskutinis klausimas buvo skirtas nustatyti, ar respondentui išrašyta depresijai arba nerimui gydyti skirtų vaistų.

Depresijos atranka. HADS sudaro 14 teiginių. Septyni HADS klausimai skirti depresijos simptomams (HADS-D), dar septyni – nerimo simptomams įvertinti. Kiekvienam teiginiui pateikiami keturi atsakymai, iš kurių tiriamasis pažymi atsakymą, kuris labiausiai atitinka jo savijautą per praėjusią savaitę. Kiekvienas atsakymas vertinamas nuo 0 iki 3 balų, taigi, galimi depresijos bei nerimo subskalės testo rezultatai yra nuo 0 iki 21 balo [16, 17]. Tiriamieji, kurių depresijos subskalės HADS-D balų suma buvo 8 ir daugiau, vertinti kaip pacientai, turintys depresijos simptomų, o tiriamieji, kurių subskalės balų suma mažiau nei 8, vertinti kaip depresijos simptomų neturintys pacientai.

Laiko biudžeto analizė. Šio tyrimo metu uždarojo protokolavimo būdu buvo fiksuojami respondentų ambulatorinių apsilankymų pas bendrosios praktikos gydytojus ir jiems suteiktų specialistų konsultacijų bei atliktų laboratorinių tyrimų dažnis per praėjusį pusės metų laikotarpį. Laiko biudžeto protokolą buvo pildomas renkant tiriamųjų ambulatorinių apsilankymų duomenis iš oficialių dokumentų, t.y. pacientų sveikatos istorijų. Laiko biudžeto fiksavimo protokolą sudarė trys dalys: 1) bendroji demografinė

informacija (amžius, gyvenamoji vieta); 2) duomenys apie tiriamojo sveikatą, konkrečius psichinės sveikatos sutrikimus (depresijos ir (ar) nerimo); 3) informacija apie tiriamojo ambulatorinius apsilankymus, atliktų laboratorinių tyrimų skaičių.

Matematinė statistika. Gautų duomenų analizė atlikta naudojant statistinio paketo SPSS 16.0 versiją. Duomenų pasiskirstymo analizei taikytas Kolmogorovo ir Smirnovo testas. Kadangi kiekybiniai dydžiai buvo pasiskirstę nenormaliai, jų skirtumams vertinti naudotas Mann'o ir Whitney U testas. Kokybinių duomenų analizei naudotas chi kvadrato (χ^2) testas. Statistinis reikšmingumas vertintas $p < 0,05$ lygmeniu, o $0,05 < p < 0,1$ traktuotas kaip tendencija.

REZULTATAI

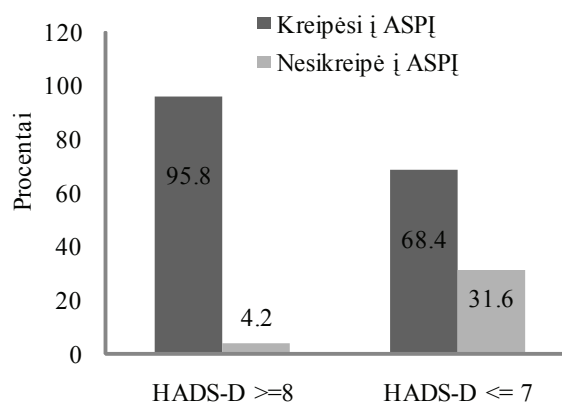
Demografiniai ir klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. HADS-D įverčiai parodė, kad 24 pacientai (23 proc.) turėjo depresijos simptomų, 79 (77 proc.) pacientai depresijos simptomų neturėjo. Depresijos simptomų dažnis tarp vyrų ir moterų statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Anketinės apklausos metu 12 proc. pacientų nurodė vartojantys medikamentus depresijai gydyti.

Nustatyta, kad per pusę metų pakartotinai į pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigą (ASPI) kreipėsi 96 proc. pacientų, turinčių depresijos simptomų ir 68 proc. pacientų, neturinčių depresijos simptomų ($p = 0,006$) (1 pav.).

Tiriamieji, turintys depresijos simptomų, per praėjusius pusę metų pas bendrosios praktikos gydytoją lankėsi

1 lentelė. 103 pirminės sveikatos priežiūros pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos

Amžius metais, mediana (95proc.PI)	50 (47–57)
Gyvenamoji vieta, miestas, n (proc.)	100 (97)
Šeimtinė padėtis, gyvena šeimoje, n (proc.)	61 (59)
Išsilavinimas, aukštasis, n (proc.)	52 (51)
Darbinė veikla, dirbantys, n (proc.)	50 (49)
Vaistai skirti depresijai gydyti, n (proc.)	12 (12)
HADS-D \geq 8, n (proc.)	24 (23)



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal pakartotinį kreipimąsi į pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigą per paskutinį pusmetį

vidutiniškai 3,21 karto (95 proc. PI: 1,88–4,54). Tiriamieji, neturintys depresijos simptomų, per tą patį laikotarpį pas bendrosios praktikos gydytoją lankėsi vidutiniškai 2,27 karto (95 proc. PI: 1,63–2,92). Tiriamieji, kuriems nustatyta depresijos simptomų, per pusę metų su gydytojais specialistais konsultavosi vidutiniškai 3,58 karto (95 proc. PI: 1,88–5,28). Tuo tarpu tiriamieji, kuriems nenustatyta depresijos simptomų, per tą patį laikotarpį su gydytojais specialistais konsultavosi vidutiniškai 2,05 karto (95 proc. PI: 1,32–2,78). Šie skirtumai statistiškai nereikšmingi.

Vertinant respondentų ambulatorinio lankymosi pas gydytojus specialistus dažnį, buvo analizuojama 14 gydytojų specialistų pozicijų (pagal VŠĮ Kauno Centro poliklinikos personalo sąrašus): chirurgas, oftalmologas, otorinolaringologas (LOR), neurologas, endokrinologas, gastroenterologas, urologas, fizinės medicinos ir reabilitacijos specialistas (FMR), kardiologas, reumatologas, pulmonologas, radiologas, endoskopuotojas, echoskopuotojas. Tiriamieji, turintys depresijos simptomų, statistiškai patikimai dažniau nei tiriamieji, neturintys depresijos simptomų, buvo siunčiami konsultuoti neurologui (atitinkamai 0,5 vizito ir 0,11 vizito, $p < 0,01$). Dažnesnių konsultacijų tendencija tiriamiesiems, turintiems depresijos simptomų, palyginus su tiriamaisiais, neturinčiais depresijos simptomų, stebėta pas kardiologą (atitinkamai – 0,5 vizito ir 0,24 vizito, $p < 0,1$), pas reumatologą (atitinkamai – 0,12 vizito ir 0 vizitų, $p < 0,1$), pas radiologą (atitinkamai – 0,5 vizito ir 0,33 vizito, $p < 0,1$) (2 lentelė).

Analizuojant atliktų laboratorinių tyrimų skaičių ir jų struktūrą tiriamųjų grupėse, nustatyta, kad pacientams, turintiems depresijos simptomų, atlikta vidutiniškai 2,50 (95 proc. PI: 1,25–3,75) laboratorinių tyrimų, o pacientams, neturintiems depresijos simptomų, vidutiniškai 1,23 (95 proc. PI: 0,85–1,61) tyrimai. Šis skirtumas statistiškai nereikšmingas. Pastebėta, kad 6–10 laboratorinių tyrimų žymiai dažniau buvo atliekami pacientams, turintiems depresijos simptomų, palyginus su pacientais, neturinčiais depresijos simptomų (atitinkamai – 12,5 proc. ir 1,3 proc., $p < 0,05$) (2 pav.).

Palyginus atliekamų laboratorinių tyrimų struktūrą tiriamųjų grupėse, nustatyta, kad pacientams, turintiems

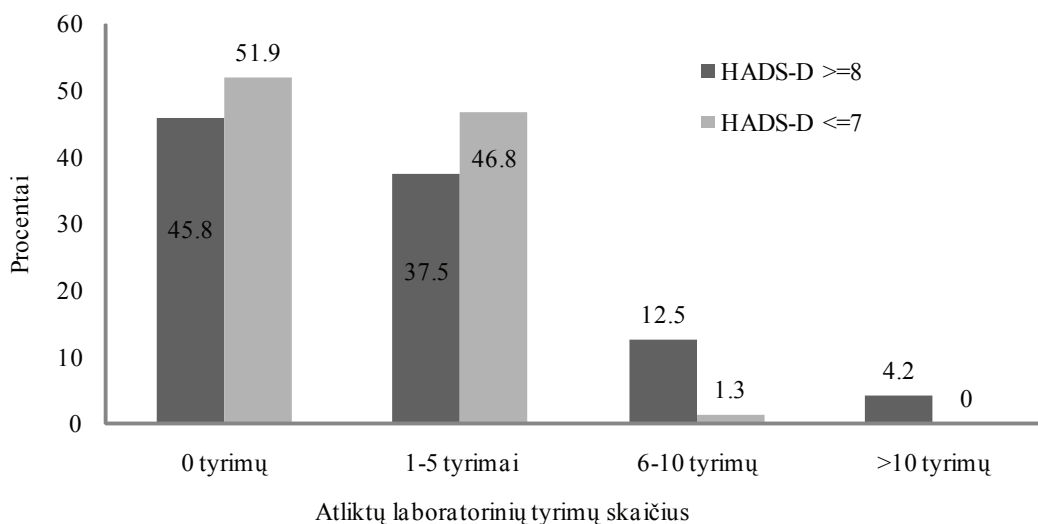
2 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal konsultacijų su gydytojais specialistais skaičių

Gydytojai specialistai	Suteiktų konsultacijų skaičius ir vidurkis				P
	HAD-D ≥ 8		HAD-D ≤ 7		
	n	vidurkis	n	vidurkis	
Chirurgas	12	0,50	21	0,27	0,834
Oftalmologas	4	0,17	11	0,14	0,978
LOR	4	0,17	16	0,2	0,859
Neurologas	12	0,5	9	0,11	0,005*
Endokrinologas	3	0,12	16	0,2	0,561
Gastroenterologas	0	0	5	0,6	0,263
Urologas	12	0,5	18	0,23	0,340
FMR	12	0,5	19	0,24	0,184
Kardiologas	15	0,62	14	0,18	0,053
Reumatologas	3	0,12	0	0	0,070
Pulmonologas	0	0	0	0	-
Radiologas	12	0,5	26	0,33	0,090
Endoskopuotojas	1	0,04	5	0,06	0,693
Echoskopuotojas	8	0,33	20	0,25	0,448

depresijos simptomų, buvo atliekama patikimai daugiau šlapimo tyrimų nei pacientams, neturintiems depresijos simptomų (atitinkamai – 0,71 ir 0,27, $p < 0,05$). Pastebėta tendencija daugiau atliekamų biocheminių tyrimų pacientams, turintiems depresijos simptomus, lyginant su pacientais, neturinčiais depresijos simptomų (atitinkamai – 1,25 ir 0,54, $p < 0,1$). (3 lentelė)

DISKUSIJA

Šio tyrimo metu buvo vertinamas depresijos simptomų paplitimas tarp pacientų, besilankančių pirminės asmens



2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal jiems atliktų laboratorinių tyrimų skaičių (proc.)

3 lentelė. Atliktų laboratorinių tyrimų skaičius, vidurkis ir struktūra pacientų, turinčių ir neturinčių depresijos simptomų, grupėse

Laboratoriniai tyrimai	Atliktų laboratorinių tyrimų skaičius ir vidurkis				p
	HADS-D ≥ 8		HADS-D ≤ 7		
	n	vidurkis	n	vidurkis	
Bendrasis kraujo	13	0,54	31	0,39	0,288
Biocheminiai	30	1,25	43	0,54	0,065
Glikemijos	0	0	1	0,1	0,582
Cholesterolio	0	0	1	0,1	0,582
Šlapimo	17	0,71	21	0,27	0,032*

sveikatos priežiūros įstaigoje, ir depresijos simptomų sąsaja su ambulatorinių pacientų apsilankymų skaičiumi bei pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigos darbo krūviu. Nustatyta, kad depresijos simptomus patiria kas dešimtas šio tyrimo dalyvis. Taikant HADS-D subskalę, nustatyta dukart daugiau pacientų, patiriančių depresijos simptomus nei anketinės apklausos metodu. Tokie skirtingi depresijos simptomų paplitimo rezultatai gali būti vertinami nevienareikšmiškai. Viena vertus, tai gali rodyti nepakankamą depresijos atvejų diagnozavimą ir gydymą tarp pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigos pacientų. Tai atitinka literatūros duomenis, kad, nepaisant didelio depresijos simptomų paplitimo, iki 50 proc. depresijos atvejų pirminės sveikatos priežiūros grandyje nenustatoma [9, 18]. Kita vertus, HADS yra ne depresijos diagnostikos, bet depresijos ir nerimo sutrikimų atrankos priemonė [16, 17]. Taigi, gauti depresijos simptomų paplitimo rezultatai, taikant testavimą HADS, turėtų būti tikslinami ir verifikuojami kitais depresijos diagnozavimo metodais.

Šio tyrimo metu nustatyta, kad per pusę metų pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigoje pakartotinai ambulatoriškai lankėsi beveik visi tyrimo dalyviai, kuriems pagal HADS-D subskalę nustatyta depresijos simptomų, ir kiek daugiau nei pusė tiriamųjų, kuriems nenustatyta depresijos simptomų. Šie tyrimo duomenys patvirtina daugelio kitų analogiškų tyrimų duomenis [13, 14, 15, 18]. Tačiau yra ir priešingų duomenų, rodančių, kad apytiksliai trečdalis pacientų, turinčių depresijos simptomų, nesilanko asmens sveikatos priežiūros įstaigose [19] ir kad nėra statistiškai patikimo ryšio tarp ambulatorinių pacientų depresijos simptomų raiškos ir šių asmenų dažnesnio lankymosi pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigoje [20].

Šiuo tyrimu buvo tirta sąsaja tarp ambulatorinių pacientų depresijos simptomų ir ambulatorinių apsilankymų pas bendrosios praktikos gydytoją dažnio. Nustatyta, kad pacientai, turintys depresijos simptomų, per praėjusius pusę metų pas bendrosios praktikos gydytoją lankėsi vidutiniškai dažniau nei pacientai, neturintys depresijos simptomų. Statistiškai patikimo skirtumo nerasta, tačiau galima daryti prielaidą, kad tam įtakos turėjo palyginti nedidelė tiriamųjų imtis. Panašius depresijos simptomus patiriančių asmenų ambulatorinių apsilankymų dažnius pas bendrosios praktikos gydytoją pateikia ir kiti tyrėjai [7].

Analizuojant tiriamųjų ambulatorinius apsilankymus pas gydytojus specialistus per pusę metų, nustatyta, kad pacientai, turintys depresijos simptomų, patikimai dažniau lankėsi pas

neurologą, dažnesnių apsilankymų tendencija pastebėta pas kardiologą, reumatologą ir radiologą. Galima daryti prielaidą, kad statistiškai reikšmingiems skirtumams gauti reikėtų didesnės tiriamųjų imties. Taigi, pacientai, turintys depresijos simptomų, sąlygoja didelį darbo krūvį ne tik bendrosios praktikos gydytojams, bet ir gydytojams specialistams. Tai galima būtų paaiškinti [7, 14, 21] pateikiamais duomenimis apie depresijai būdingą komorbidiškumą – didelį gretutinių psichinės ir fizinės sveikatos problemų skaičių bei polinkį į hipochondriją [22], kurie sąlygoja padidėjusį pacientų, turinčių depresijos simptomų, sveikatos priežiūros paslaugų poreikį.

Nustatėme, kad tiriamiesiems, turintiems depresijos simptomų, lyginant su tiriamaisiais, neturinčiais depresijos simptomų, buvo atlikta daugiau laboratorinių tyrimų. Tyrimo duomenys iš esmės atitinka kitų autorių publikacijose skelbiamus analogiškus duomenis [13, 14, 15, 18]. Didesnis pacientams, turintiems depresijos simptomų, atliekamų laboratorinių tyrimų skaičius gali būti paaiškintas apskritai dažnesniu tokių pacientų kreipimusi į pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigą, dažnesniais ambulatoriniais apsilankymais pas bendrosios praktikos gydytoją ir gydytojus specialistus. Be to, depresijos ir nerimo simptomai fenomenologiškai primena kai kurias somatines ligas. Taigi, šie pacientai jautresni stresui ir skausmui.

Remdamiesi tyrimo duomenimis, galime teigti, kad pacientai, turintys depresijos simptomų, sunaudoja didesnę dalį pirminės asmens sveikatos priežiūros grandies finansinių ir žmogiškųjų išteklių, sąlygodami didesnę pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigos ir jose dirbančių specialistų darbo krūvį.

Vertinant bei interpretuojant šio tyrimo duomenis, reikėtų paminėti keletą šio tyrimo apribojimų. Tiriamųjų imtis buvo sudaryta ne visiškai laikantis atsitiktinės atrankos kriterijų. Tiriamųjų imtis yra santykinai maža, sudaryta iš vienos apylinkės gyventojų, todėl galimas nepakankamas viso pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigų aptarnaujamo kontingento reprezentavimas. Tiriamųjų imtis pagrįsta savanoriško dalyvavimo tyrime principu, todėl tyrimo duomenys gali ne visiškai atskleisti tikruosius ambulatorinių apsilankymų dažnio pas bendrosios praktikos gydytoją, gydytojus specialistus ir laboratorinių tyrimų skaičiaus skirtumus tarp depresijos simptomų turinčių ir neturinčių pacientų. Šio tyrimo duomenų interpretavimą riboja tai, kad buvo vertinti tik depresijos simptomai, o ne klinikinės

diagnozės. Be to, šio tyrimo metu nebuvo analizuojami pacientų kontaktai su tokiais pirminės asmens sveikatos priežiūros specialistais, kaip, bendrosios praktikos arba bendruomenės slaugytojomis, odontologais, burnos higienistais, greitosios medicinos pagalbos specialistais bei akušeriais-ginekologais. Todėl nėra tikslių duomenų apie depresijos simptomų

turinčių ambulatorinių pacientų naudojimąsi pirminės asmens sveikatos priežiūros paslaugomis.

IŠVADA

Pacientai, turintys depresijos simptomų, pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigoms sąlygoja didesnę darbo krūvį nei pacientai, neturintys depresijos simptomų.

REFERENCES:

1. Cherry DK, Hing E, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2006 summary. *Ant Health Stat Report* 2008;6(3):1-39.
2. Peytremann-Bridevaux I, Voellinger R, Santos-Eggimann B. Healthcare and preventive services utilization of elderly Europeans with depressive symptoms. *J Affect Disord* 2008;105(1-3):247-52.
3. Young AS, Klap R, Shuai R, Wells KB. Persistent Depression and Anxiety in the United States: Prevalence and Quality of Care. *Psychiatr Serv* 2008;59:1391-1398.
4. Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Murlow CD, Lohr KN. Screening for Depression in Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:765-776.
5. Gameraoff MJ, Olsson M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1232-9.
6. Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry* 2001;62, Suppl 8:4-9; discussion 10-1.
7. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Rejas Gutiérrez J, Blanca Tamayo M, Serrat Tarrés J, Llopert López JR. Comorbidity and related costs as a burden in the treatment of outpatients with depressive disorders in a primary care setting. *Fam Hosp* 2007;31(2):101-5.
8. Stafford RS, Ausiello JC, Misra B, Saglam D. National Patterns of Depression Treatment in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000;2(6):211-216.
9. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Depression: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:760-764.
10. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003;18, 289(23):3145-51.
11. Lester H, Howe A. Depression in primary care: three key challenges. *Postgrad Med J* 2008;84(996):545-8.
12. Valenstein M, Vijan S, Zeber JE, Boehm K, Buttar A. The Cost-Utility of Screening for Depression in Primary Care. *Ann Intern Med* 2001;134:345-360.
13. Alvarenga ME, Caniato RN, Mauritz A, Braun A, Aljeesh Y, Baune BT. Health service utilization in patients with major depression and co-morbid pain. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63(1):101-6.
14. McLaughlin TP, Khandker RK, Kruzikas DT, Tummala R. Overlap of anxiety and depression in a managed care population: Prevalence and association with resource utilization. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1187-93.
15. Sicras Mainar A, Rejas Gutiérrez J, Navarro Artieda R, Sergat Tarrés J, Blanda Tamayo M, Diaz Cerezo S. Patterns of health services use and costs in patients with mental disorders in primary care. *Gac Sanit* 2007;21(4):306-13.
16. Bunevičius A, Pečeliūnienė J, Mickuvienė N, Valius L, Bunevičius R. Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Depress Anxiety* 2007;24(7):455-60.
17. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003;1:29.
18. Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *Int Psychogeriatr* 2008;20(6):1219-29.
19. Taleb M, Rouillon F, Hegerl U, Hamdani N, Gorwood P. Programmes against depression. *Encephale* 2006;32(1 Pt 1):9-15.
20. Fogarty CT, Sharma S, Chetty VK, Culpepper L. Mental health conditions are associated with increased health care utilization among urban family medicine patients. *J Am Board Fam Med* 2008;21(5):398-407.
21. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7(4):167-176.
22. Moore DP, Jefferson JW. *Handbook of medical psychiatry*. 2nd edition. USA: Elsevier Mosby 2004.

Received 15 May 2011, accepted 10 August 2011
Straipsnis gautas 2011-05-15, priimtas 2011-08-10

Improved prevention with preparation: what to teach about suicide

Vanessa LaBODE¹, Leo SHER^{1,2}

¹James J. Peters Veterans' Administration Medical Center, New York, USA

²Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

ABSTRACT

In order to ensure proper and effective treatment of individuals with suicidal behavior, healthcare professionals must be properly taught and trained. It is important that they understand and recognize the most important facts about suicidality, how suicide manifests in different patient populations, risk factors, warning signs, and proper preventative measures, which include education, screening, treatment, and reduction of access to lethal means. Understanding the patient's options and the clinician's responsibilities helps plan an objective course of care, in hopes of lowering that patient's risk of suicide. Suicidal behavior, including ideation, should always be taken seriously. Those with psychiatric diagnosis are those most likely to attempt suicide, which is why it is imperative that those in mental healthcare be properly trained. Proper training not only improves the clinicians' skill set, but also increases their confidence to work with suicidal populations.

Suicide is a common problem in the United States and around the world [1]. Over 30,000 people in the United States die by suicide every year. This means that every day, approximately 90 Americans take their own life. The World Health Organization reported that self-inflicted injuries, including suicide, accounted for about a million deaths each year.

The assessment of suicidal behavior is a topic relevant to all clinicians, not just mental health professionals. The task of improving suicide prevention remains a major challenge for clinicians. Unfortunately, healthcare professionals are not being adequately trained or prepared to deal with individuals with the propensity for suicidal behavior in the clinical setting [2, 3]. Going back as far as medical school, medical students are not prepared well, which translates into lack of confidence in the clinical setting [4]. It is important that those in the healthcare professions, most importantly in mental healthcare, be trained and taught what is most relevant and important in treating the suicidal populations. Having an understanding of suicide, its risk factors, warning signs, preventative measures, and intervention techniques is critical to those dealing with the suicidal population [5].

FACTS

Fundamentally, it is important for those in healthcare to know the most important facts with regard to suicidal behavior. Ninety percent of people who die by suicide are suffering from one or more psychiatric disorders; most commonly, major depressive disorder (MDD), bipolar disorder-depressive phase, alcohol or substance abuse, schizophrenia, and personality disorders [1, 6, 7]. The greatest predictor of future suicidal attempts or completions is having a history of previous suicide

attempts [1]; the most common psychiatric illness that terminates in suicide is MDD; each time an individual gets depressed, the risk of suicide increases [1]. Most people give clues and hints regarding their suicidal intentions before actually carrying out their plan because they are indecisive about living or dying [8]. While women attempt suicide three times more than men, men are four times more likely to kill themselves because they employ more lethal means [1, 2]. Impulsive suicide attempts are not as harmful as those that are premeditated [9]. Drugs and alcohol increase suicidality because they increase depression, decrease inhibition, and impair judgment [10]. Substance abuse is associated with aggression and impulsivity, which are each associated with increased suicide risk [11]. Discussing suicide with someone experiencing suicidal ideation will not increase their suicide risk [5]. Many suicides occur immediately after hospitalization for a suicide attempt because of the patient's increase in energy [13].

SUCIDALITY IN DIFFERENT PATIENT POPULATIONS

Suicide does not manifest the same in different demographic populations. Understanding how suicidal behavior manifests in different patient populations is a priority. Suicide is the third leading cause of death in adolescents between the ages of fifteen and nineteen [14]. Warning signs in teens at risk are feelings of sadness, which may often be accompanied by anxiety, declining school performance, loss of pleasure or interest in social and extracurricular activities, sleep changes, and changes in weight or appetite [15]. The highest rates of suicide are for the elderly [16]. The most common precipitants for suicide among elderly people are the death of a loved one, physical illness, perceived poor health, social isolation, and major changes in social roles (i.e. retirement) [17]. Military veterans may be at an increased risk for suicide, in comparison to civilian populations [18]. Veterans have increased chances of having problems of substance abuse, depression, posttraumatic stress disorder (PTSD), and traumatic brain injury (TBI). Each of these conditions is associated with increased rates of suicide [19]. Depressed veterans have rates as high as eight times that of civilians [19]. It is important to recognize that military personnel, active and non-active, are a particularly sensitive population with regard to suicidal behavior. This population has access to lethal means, such as firearms [18], but they also have psychological components not often faced by civilians, such as the assimilation back into civilian life and the feelings of guilt resulting from combat experiences: guilt rising from surviving combat and/or guilt from the actions taken during combat (survivor and combat related guilt) [20]. Lastly, it is important to recognize that individuals with serious medical

Address for correspondence: Leo Sher, M.D. James J. Peters Veterans' Administration Medical Center 130 West Kingsbridge Road Bronx, New York 10468, USA, E-mail: drleosher@gmail.com

illnesses also have higher rates of suicidality [21]. Having an ailment is associated with increased stress, mood disturbances, and depression, all of which are associated with increased risk of suicide [21]. Even after controlling for depression and substance abuse, those with medical illnesses have higher odds of suicidal ideation.

RISK FACTORS

Risk factors must be understood and recognized because such factors provide a vulnerability that can increase an individual's chances of suicidal behavior. Having a psychiatric disorder, a history of past suicide attempts, a major physical illness, chronic physical pain, a history of childhood trauma or abuse, a family history of death by suicide, or access to lethal means are all risk factors for suicide [5, 6, 17, 22]. There are also risk factors that arise from an individual's lifestyle. Drinking, drug use, smoking, being unemployed, being a member of an ethnic minority community, having barriers to healthcare, living alone, and having relational or social loss all increase the risk of suicide [22, 23]. Alcoholism is associated with a considerable risk of suicidal behavior. Individuals with alcoholism who attempt or complete suicide are characterized by major depressive episodes, stressful life events, interpersonal difficulties, poor social support, living alone, high aggression/impulsivity, negative affect, hopelessness, comorbid substance abuse (especially cocaine abuse), serious medical illness, suicidal communication, and prior suicidal behavior. It is also important that healthcare professionals be conscious of changes in their patients' mood, physical, and psychological conditions.

WARNING SIGNS

It is important to recognize the warning signs of acute suicide risk [11], but also the observable signs of serious depression because of its association to heightened suicide rates. Warning signs that may indicate an acute risk for suicide are talking about suicide, seeking of lethal means, feelings of purposelessness, hopelessness, anxiety, agitation, insomnia, substance abuse, social withdrawal, anger, rage, mood changes, recklessness, recent impulsiveness, unnecessary risk taking, and the formulation of a plan [24]. Observable signs of depression are unconditional low mood, pessimism, hopelessness, desperation, anxiety, inner tension, withdrawal, and sleep problems [24].

PREVENTION

As with other illnesses, suicide prevention is critical in lowering the rates of its occurrence. Proper prevention will reduce the diathesis and eliminate any subsequent triggers. By understanding and recognizing the risk factors for suicide, preventive measures can be taken [7]. Four key areas to ensure better prevention are:

- Education
- Screening
- Treatment
- Means restriction.

EDUCATION

Education is a fundamental way to prevent suicide. Proper training and knowledge by those treating individuals with the capacity to become suicidal is imperative [7]. Physicians and healthcare professionals need to know how to ask about suicide, how to identify warning signs, how to decrease the

risk of suicide in those with warning signs, how and when to refer patients to a psychiatrist for evaluation, when to seek hospitalization for the patient, how to prescribe appropriate pharmacotherapy and/or psychotherapy, and how to assess those who have the highest risk [3, 4]. The strategy of educating school and community gatekeepers, a diverse group which includes teachers, school administrators, counselors, youth workers, police officers, coaches, probation officers, volunteers, and others who have regular, typically "non-clinical contact" with people is a key strategy in the development of any suicide prevention effort.

SCREENING

Screening is very important. Evaluating a patient with suicidal ideation is important to know how strong the intent is to follow through with premeditated ideas and plans [5]. When evaluating a new patient it is important to ask about a history of psychiatric illness and substance abuse [7]. Professionals should ask if there is a history of suicidal ideas and attempts, and a mental status examination with an emphasis on mood, affect and judgment should be performed. Similarly, if the patient is known to have MDD, substance abuse, anxiety disorder, or a recent stressor, questions should be more specific [7]. Asking about suicidal ideation and furtherance of plans, including access to lethal means is appropriate. Interviewing family members or significant others would be important because of the heightened risk if such comorbidities do exist. No matter what the patients' comorbidities are, identifying symptoms and risk factors associated with suicide is priority.

Asking the "right" questions means going beyond the typical patient-physician conversation [24]. The questions should be asked in a straightforward, open-ended and non-suggestive fashion, always expressing supportive statements to convey concern. Professionals should include a "fatality" component to some of their questions to remove ambiguity. Questions such as, "Are you going to kill yourself?" or "Have you thought about killing yourself?" are appropriate [24]. Some patients, unfortunately, are not always direct in answering questions about their suicidal behavior, if such behavior exists. Indirect questions can be asked, such as "how do you feel about the future." Some responses can also highlight possible suicidal risk, especially if the patient expresses being a burden or a problem for those around them [27, 28]. Useful questions that should be considered in any evaluation for suicidal risk can be formulated as follows: How has the patient reacted to stress in the past, and how effective are his or her typical coping strategies? Has the patient contemplated or attempted suicide in the past? If so, how frequently and under what circumstances? What are the patient's current social circumstances, and how similar are they to past situations when suicide was attempted? Is the patient hopeless, helpless, powerless, angry? Does the patients have psychotic symptoms such as hallucinations or delusions? Answering questions such as these helps clinicians to gauge the gravity of the current situation.

TREATMENT

Proper treatment is vital for the prognosis of the individual. Antidepressants are often needed to address depressive symptoms [7]. Unfortunately, only twenty percent of medicated depressed patients are adequately treated with antidepressants.

Learning what is appropriate to prescribe for this population is imperative. Psychotherapy is also a method that needs to be employed [7]. Dialectical behavior therapy (DBT) is shown to be an effective treatment option [25]. After a six-month of DBT therapy intervention, results showed a significant decrease in subjective distress, self-rated depression, urges to injury, non-suicidal self injury (NSSI), suicidal ideation, and hopelessness. DBT is recommended as a year-long treatment in hope of developing coping skills and gaining control of suicidal behavior and NSSI [25]. The most intensive work should be done in the initial four months of treatment and the last eight months are used to “consolidate” the skills that were learned [26].

Hospitalization versus outpatient treatment is also an issue that needs to be well understood [3]. Hospitalization is the “more serious” treatment option for those with suicidal behavior and should not always be utilized [3]. This option would be appropriate for patients with a plan, have access to lethal means, have recent social stressors, and/or symptoms suggestive of a psychiatric disorder. Families should be informed of the decision and arrangements should be made so that the patient is not left alone while in the process of being transferred from their living environment to the inpatient facility [5]. It is important to recognize that when someone’s life is in imminent danger, confidentiality may be breached [5]. If there is no indication of imminent danger or risk after assessment of the patient’s level of impulse control, judgment, and degree of social support, outpatient treatment may be a viable option. Safety planning has also shown to help manage suicidal impulses particularly in patients undergoing outpatient treatment [12]. Safety planning is used to help keep patients from engaging in suicidal behavior, until at least the next therapy session. The safety plan gives the patient a specific set of coping strategies, contacts, and resources that should be utilized if a suicidal crisis should occur. The safety plan provides ways of dealing with internal and external influences on suicidal behavior, so that both levels of suicidality

are addressed if crisis should arise [12].

LETHAL MEANS

A suicidal plan without a means to execute it is a much lower risk than if those means were readily available. Many suicide attempts or suicides are reactions to short-term crises, impulsive acts that can be facilitated by easy availability to lethal means. For some suicide attempters, the impulse is short-lived. This means the lethal means chosen during that impulse may determine life or death. It is important to note the importance of means restriction when treating individuals with suicidal behavior [12]. Certain precautions should be taken such as firearm safety (especially when dealing with the veteran population), construction of barriers at jumping sites, detoxification of domestic gas, improvements in the use of catalytic converters in motor vehicles, restrictions on pesticides, reduction in lethality of toxicity of prescriptions by using lower toxicity antidepressants, changing the packaging of medications to blister packs, or restricting sales of lethal hypnotics (i.e., barbiturates) [7].

CONCLUSION

With intervention, it is important to show empathy, to ask the right questions, and to help most effectively because the sooner the problem is correctly addressed, the better the outcome for the patient. Healthcare professionals should always take discussions of suicide seriously. They should listen carefully, reflect what they hear, use language appropriate for the person involved, and let the patient know they are cared for. If assessment indicates there to be a risk for suicide, the most appropriate treatment plan should be employed using a combination of pharmacotherapy, psychotherapy, and outpatient treatment/hospitalization. Being adequately prepared with training and knowledge not only provides professionals with the skills to deal with suicide effectively, but it also provides them with more confidence in their ability allowing for more aggressive treatment.

REFERENCES:

- Moscicki E. Identification of suicide risk factors using epidemiologic studies. *Psychiatric Clinics of North America* 1997;20:499–517.
- Fawcett J, Clark D, Busch K. Assessing and treating the patient at risk for suicide. *Psychiatric Annals* 1993;23:244–55.
- Oordt M, Jobes D, Fonseca V, et al. Training mental health professionals to assess and manage suicide behavior: can provider confidence and practice behaviors be altered? *The American Association of Suicidology* 2009;39(1):21–32.
- Guttormsen T, Hoifodt T, Silvola K, et al. Applied suicide intervention skills training—an evaluation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:2284–2286.
- Gliatto M, Rai A. Evaluation and treatment of patients with suicidal ideation. *American Academy of Family Physicians* 1999; 59(6):1500–1506.
- Hawton K. Assessment of suicide risk. *British Journal of Psychiatry* 1987;150:145–53.
- Mann J, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association* 2005;294(16):2064–2074.
- Doyle B. Crisis management of the suicidal patient. In: Blumenthal S, Jupfer D, editors. *Suicide over the life cycle: risk factors, assessment, and treatment of suicidal patients*. Washington, D.C: American Psychiatric Press; 1990, pp. 381–423.
- Baca-Garcia E, Diaz-Sastre C, Garcia Resa E, et al. Suicide attempts and impulsivity. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005;255(2):152–156.
- Mann J, Wateraux C, Haas G, et al. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:181–189.
- Bryan C, Rudd D. Advances in the assessment of suicide risk. *Journal of Clinical Psychology* 2006;39(1):31–32.
- Stanley B, Brown G, Brent D, et al. Cognitive-behavioral therapy for suicide prevention (CBT-SP): treatment model, feasibility, and acceptability. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009;48(10):1005–1013.
- Godston D, Daniel S, Reboussin D, et al. Suicide attempts among formerly hospitalized adolescents: a prospective naturalistic study of risk during the first 5 years after discharge. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38:660–671.
- Olsson M, Shaffer D, Marcus S, et al. Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:978–982.
- Ayyash-Abdo H. Adolescent suicide: an ecological approach. *Psychology in the Schools* 2002;39(4):459–475.
- Moscicki E. Epidemiology of Suicide. *International Psychogeriatrics* 1995;7:137–148.
- Shah A, De T. Suicide and the elderly. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 1998;2(1):3–17.
- Kaplan M, Huguet N, McFarland B, et al. Suicide among male veterans: a prospective population-based study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2007;61:619–624.
- Zivin K, Kim H, McCarthy J, et al. Suicide mortality among individuals receiving treatment for depression in the veterans affairs health system: associations with patient and treatment setting characteristics. *American Journal of Public Health* 2007;97(12):2193–2198.
- Hendin H, Haas A. Suicide and guilt as manifestations of PTSD in Vietnam combat veterans. *American Journal of Psychiatry* 1991;148(5):586–591.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. *Official Journal of the American Psychiatric Association* 2004;160(11):1–60.
- Kessler R, Borges G, Walters E. Prevalence of and risk factors for lifetime suicide attempts in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry* 1999;56:617–626.
- Petronis K, Samuels J, Moscicki E, et al. An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1990;25(4):193–199.
- Boeke M, Griffen T, Reidenberg D. The physician’s role in suicide prevention: lessons learned from a public awareness campaign. *Minn Med* 2011;94(1):44–46.
- Stanley B, Brodsky B, Nelson J, et al. Brief dialectical behavior therapy (DBT-B) for suicidal behavior and non-suicidal self injury. *Archives of Suicide Research* 2007;11(4):337-341.
- Linehan M, Armstrong H, Suarez A, et al. Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:1060–1064.
- Shea SC. *Psychiatric interviewing: the art of understanding*. Philadelphia: Saunders; 1988.
- Hirschfeld R, Russel J. Assessment and treatment of suicidal patients. *New England Journal of Medicine* 1997;337:910–915.

Received 17 June 2011, accepted 02 August 2011
Straipsnis gautas 2011-06-17, priimtas 2011-08-02

Binge eating disorder: not a form of gluttony

Vanessa LaBODE

James J. Peters Veterans' Administration Medical Center, New York, USA

ABSTRACT

In the diagnostic manual of mental disorders, Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa are the two distinct eating disorders included. Included in the manual is another category that includes disordered eating patterns and disorders entitled "Eating Disorders Not Otherwise Specified." Binge Eating Disorder is included in this "other" category. Binge eating is often thought to be a choice made by the eater, but research shows that this form of disordered eating has neurobiological, genetic, and psychological implications making it as uncontrollable, distinct and grave as Anorexia or Bulimia. Because of these distinct diagnostic characteristics, its association with suicidal behavior, and the chronic manifestation of this illness, Binge Eating Disorder should be considered a separate diagnostic entity.

BINGE EATING DISORDER: NOT A FORM OF GLUTTONY

In the current Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV), there are three categories for diagnosis: anorexia nervosa (AN), bulimia nervosa (BN), and eating disorders not otherwise specified (EDNOS). Each have their own diagnostic criteria making it understandable why they are the most recognized of the eating disorders, making it understandable why they would. Many argue that Binge Eating Disorder (BED), which is currently under the EDNOS diagnostic criteria, is either a non-purging form of bulimia or a specific eating pattern in reaching obesity or just an unhealthy habit of eating excessive amounts on many occasions. Although these arguments seem plausible, BED has neurobiological, diagnostic, and psychological characteristics not otherwise seen in those suffering from bulimia or obesity. For this reason, BED should be given its own diagnostic criteria, as do AN and BN.

Anorexia Nervosa is an eating disorder where an individual severely restricts their diet. Those suffering from AN will restrict the amount of food that they eat to an extremely small portion or they will exercise rigorously to keep from gaining any weight; sometimes a combination of the two is implemented [1]. Bulimia Nervosa is an eating disorder where eating patterns alternate between bingeing and purging. It is not the quantity consumed during a binge that is common among those suffering from BN, but rather the feeling of lacking control when bingeing. The binge stops

when the individual feels physically unable to continue. Subsequent feelings of guilt and self-hate motivate the purge [2]. Obesity is not characterized as a psychological disorder, as are AN, BN, and BED, however, it is undoubtedly a public health problem. An individual is considered obese when their Body Mass Index (BMI) is greater than or equal to thirty, and this high BMI is usually attained through excessive eating [3].

DRUG USE

The relationship between substance abuse and eating disorders has been investigated and there is a definite association present between the two. In the general population, 7.3% of Americans suffer from a substance use disorder. In those suffering from an eating disorder, the prevalence of also suffering from substance abuse is about 17% [4]. Up to 40% of those suffering from BN also have problems/history of substance use [5] and for those suffering from obesity the rate is approximately 25% [6]. Although the prevalence for marijuana drug use between those with BN and BED are similar, 64.7% and 68.9% respectively, the negative effects of drug and/or alcohol use for those suffering from BN and BED suggest that these two disorders are not the same. Females with BN reported more severe negative effects of alcohol/drug use than did those with BED and those without an eating disorder. With regard to the negative effects of substance use/abuse, those suffering from BED do not differ from those without an eating disorder [7]. Although rates of substance abuse are similar, the psychological effects differ, suggesting that there are different psychological characteristics differentiating BN from BED.

SUICIDAL BEHAVIOR

Those with eating disorders are at an increased risk for suicide, partially due to the comorbidity of eating disorders with major depressive disorder (MDD). Among all of the eating disorders, anorexia has the highest rate of suicide completions, but the rate of suicide attempts appear to be the same between those with AN and BN [8]. When looking more specifically at the rates of suicide for subtypes of Anorexia, the binge eating subtype has the highest rate for suicide attempts, 29.3% [8]. Those suffering from obesity do not differ from average-weight individuals with regard to suicide attempts; however, those suffering from obesity are at increased risk for suicidal ideation [9]. Mortality rates

Address for correspondence: Vanessa LaBode, BA James J. Peters VA Medical Center 130 W. Kingsbridge Road Bronx, NY 10468, USA, E-mail: vlabode@gmail.com

are 4.0% for AN, 4.9% for BN, and 5.2% for EDNOS – the category BED resides in. Although AN is understood to be one of the more fatal eating disorders in the DSM-IV-TR, those disorders that fall under EDNOS are proving to be just as fatal [10]. A history of one or more suicide attempts is associated highly and significantly with BED [11]. Whether diagnosed with BED or the binge eating subtype of AN, it seems that bingeing poses a significant threat to suicidal behavior, thus highlighting that the act of bingeing alone is a serious problem.

PSYCHOLOGICAL PROFILE

Emotional arousal has an effect on human eating behavior. Those suffering from eating disorders and/or obesity often find it difficult to identify or describe their feelings. They are usually unaware of the relationship between their feelings and their behaviors, such as their eating patterns [12].

The psychological manifestations of BED are unique to its diagnosis. Mental health summaries are usually low with those suffering from BED, whereas those with obesity had normal profiles for psychological comorbidities, mental health-related quality of life, and most personality measures. When compared to those suffering from obesity, differences are seen in a wide array of measures. With regard to novelty seeking, those with BED score higher than those with obesity. When measuring cooperativeness, those with BED score low, whereas those with obesity score high. The most important correlation was measured using the Patient Health Questionnaire (PHQ). Self-directedness, as measured through the PHQ, was found to be negatively correlated with BED, proving to be a measure that can be used as a psychotherapeutic target because of the strong association [11]. The only measure that was the same between those with obesity and BED was reward sensitivity [13]. Also important are the psychological comorbidities present in the population suffering from BED. There is a significantly stronger association for psychological comorbidities with BED than those suffering from obesity alone. Those with BED are at a significantly higher risk for major depressive disorder, generalized anxiety disorder, panic attacks, and a history of at least one suicide attempt [11]. Those with weight problems do not usually show signs of psychological maladjustment, which is one of the biggest reasons for why BED differs from obesity and weight issues in general.

GENETICS

Results from recent studies have suggested a genetic component to BED due to clear aggregation in families. A study investigating the heritability of binge eating in twins found it to be about forty-one percent. Results indicated that there are additive genetic effects responsible for BED, making its heritability fall between thirty and eighty percent [14].

Almost fifty percent of those suffering from obesity report also having symptoms of binge eating. The genetic variance between obesity and BE is approximately +0.34, suggesting a modest overlap in the genes involved in each illness. Obesity exists without binge eating and binge eating

occurs without obesity thus implying that the genetic and environmental factors contributing to their pathologies are different [15]. BED shows to be moderately influenced by additive genetic and distinctive environmental factors [16].

Dopamine pathways regulate the anticipated reward and subsequent pleasures experienced from such behaviors. When dopamine activity increases, there is a stronger reinforcement to rewards, whether they are natural or pharmacological. The Taq1A genotype has been found to deal with reward sensitivity. In those suffering from BED or obesity, those found to have the A1 allele were found to be more reward sensitive than those who did not possess the allele. Those with the A1 allele had reduced dopamine function caused by almost a 40% reduction in D2DA receptor density [13].

The Dopamine D4 receptor gene also seems to be relevant for the study of BED and BN. Polymorphisms of this gene, more specifically the 7 repeat allele is associated with BED and BN. Women with BN with the 7 repeat of the allele had greater weight gain than those without this repeat. The carriers of this allele also had elevated rates for binge eating [17]. The difference in phenotype as presented in relation to the DAD4 allele suggests that BED and BN differ genotypically thus providing further evidence that they are not the same.

NEUROBIOLOGY

Corticotropin releasing hormone (CRH) is the main regulating hormone of the hypothalamic-pituitary adrenal axis (HPA), which is activated with exposure to stressors. Mechanistically, CRH leads to the secretion of cortisol, a glucocorticoid, through the activation of Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion. Cortisol levels are positively related to central fat distribution; chronic levels of cortisol, following chronic physical or psychological stress for example, can produce insulin, which promotes visceral fat accumulation. Due to this relationship, cortisol has been implicated as having a role in disordered eating [12].

Those suffering from AN have abnormal HPA axis functioning. It is not completely clear whether this is due to starvation and weight loss or from AN itself. Those with AN have increased plasma cortisol levels and decreased rates of cortisol metabolism. As a result of abnormal HPA axis regulation, there is an increase in HPA axis arousal. Those suffering from BN have increased rates of cortisol and prolactin secretions and a decrease in growth hormone secretion only during their bingeing and purging periods. Their average cortisol, prolactin, and growth hormone levels in a complete twenty-four hour cycle are not different than those without BN. Unlike AN, BN doesn't demonstrate a clear association between symptomatology and HPA axis abnormalities. Stress is the most common trigger reported for binge eating, so it is not surprising that those who binge eat have HPA function differences. Those with BED and/or obesity have higher levels of cortisol. Those with BED are dexamethasone suppressors – a glucocorticoid clinically used to measure HPA activity. Even after treatment, hyperactivation of the HPA axis persisted. Obese females with BED show increased cortisol response to stress whereas obese females

without BED do not [12].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is the most abundant neurotrophin in the brain. It regulates and promotes neuronal outgrowth, repair, and differentiation as well as playing an important role in synaptic connectivity. Evidence shows that BDNF has a role in eating, suggesting its involvement with dysfunction either as an influence or a vulnerability for disordered eating. BDNF levels were significantly lower in AN and BN compared to healthy sex-matched controls, yet no significant difference between healthy controls and those with BED was observed. BDNF is positively and significantly correlated to body weight and body mass index (BMI). Ironically, normal-weight females with BN also had low BDNF levels, which is not the expected relationship between weight and BDNF. Many have postulated that BDNF levels are more a result of nutrition than of weight or BMI. Those with AN or BN either restrict their calories or use compensatory behaviors to expel unwanted calories; employing either method will undoubtedly result in loss of nutrients. Those suffering from BED are not losing those nutrients, although their caloric intake during binge episodes is equally unhealthy [18].

DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS

The prevalence of AN and BN in women is much higher than the prevalence in men. AN usually manifests during puberty, where as BN appears in late adolescents. Thirty percent of patients with AN will later develop BN, but the opposite sequence is less common. There is a high comorbidity with OCD, MDD, and GAD [17]. Those suffering from BED experience more emotional distress and perceived loss of control before bingeing episodes in comparison to those

without BED. Unlike AN and BN, BED is found equally among men and women. Individuals suffering from BED are more likely than obese non-BED individuals to binge eat daily in a natural environment. BED is associated with greater health impairments and more severe symptoms. Obese binge eaters had significantly greater health dissatisfaction than those who were only obese. Eighty-five percent of patients with BED recovered within 5 years, which is a much better prognosis than most other eating disorders. BED is a disorder that is highly stable and more chronic than AN or BN because although the rate of recovery is higher and the risk of crossing over to other disorders is lower, there is a chronic pattern of remission and relapse evident with this diagnosis [19].

CONCLUSION

The only absolute similarity between AN, BN, and BED is that they are each diagnosis that represent a different form of disordered eating. Each disorder is its own distinct set of characteristic whether it is psychological, behavioral, biological, or genetic. All three disorders lead to health risks and can often times be fatal. BED, although it shares similarities with BN, is different and should be recognized as such. BED is not just a “pattern” leading to obesity. It is a self-destructive lifestyle that deserves to be recognized with the same level of priority and legitimacy as would AN and BN. Very little research has been done investigating causes and consequences of BED, which may be a result of its non-distinct diagnostic criteria. Due to the chronic nature of this illness, its psychological implications, and its fatality, BED should be included in the DSM-V as a separate eating disorder.

REFERENCES:

1. Watson S. *Danger Zone: Eating Disorders: Anorexia*. NY: The Rosen Publishing Group, Inc; 2007.
2. Stanley D. *Understanding Bulimia Nervosa*. NY: The Rosen Publishing Group, Inc; 1999.
3. Anderson R. *Obesity: Etiology, assessment, treatment, and prevention*. Illinois: Human Kinetics Publishers, Inc. Champaign; 2003.
4. Franko DL, Dorer DJ, Keel PK, et al. Interactions between eating disorders and drug abuse. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2008;196(7):556–561.
5. Conason AH, Klomek AB, Sher L. Recognizing alcohol and drug abuse in patients with eating disorders. *Quarterly Journal of Medicine* 2006;99:335–339.
6. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, et al. Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(7):824–830.
7. Dunn EC, Larimer ME, Neighbors C. Alcohol and drug-related negative consequences in college students with bulimia nervosa and binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 2002; 2(2):171–178.
8. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP, et al. Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine* 2008;70(3):378–83.
9. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, et al. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts; Results from a general population study. *American Journal of Public Health* 2000;90(2):251–257.
10. Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, et al. Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *The American Journal of Psychiatry* 2009;166:1342–1346.
11. Gruzca RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Comprehensive Psychiatry* 2007;48(2):124–131.
12. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, et al. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008;57:95–115.
13. Davis C, Levitan RD, Kaplan AS, et al. Reward Sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;32:620–628.
14. Hebebrand J, Geller F, Dempfle A, et al. Binge-eating episodes are not characteristic of carriers of melanocortin-4 receptor gene mutations. *Molecular Psychiatry* 2004;9:796–800.
15. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *International Journal of Eating Disorders* 2003;29:293–298.
16. Mitchell KS, Neale MC, Bulik CM, et al. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. *Psychological Medicine* 2010;40:1899–1906.
17. Scherag S, Hebebrand J, Hinney A. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2010;19(3):211–226.
18. Monteleone P, Fabrazzo M, Martiadis V, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor is decreased in women with anorexia and bulimia nervosa but not in women with binge-eating disorder: relationships to co-morbid depression, psychopathology and hormonal variables. *Psychological Medicine* 2005;35:897–905.
19. Wonderlich SA, Gordon KH, Mitchell JE, et al. The validity and clinical utility of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders* 2008;42:687–705.

Received 12 May 2011, accepted 10 July 2011
Straipsnis gautas 2011-05-12, priimtas 2011-07-10

A systematic review of cancer related fatigue

Edvina VITKAUSKAITĖ¹, Elona JUOZAITYTĖ¹, Jurgita DRUKTENIENĖ¹, Robertas BUNEVIČIUS²

¹Lithuanian University of Health sciences, Oncology institute, Lithuania

²Institute of Psychophysiology and Rehabilitation, Lithuanian University of Health sciences, Lithuania

SUMMARY

Fatigue is one of the most common symptoms among cancer patients that impacts quality of life. The prevalence of fatigue reaches 80% in patients undergoing active anticancer therapy. Oncologists commonly underestimate fatigue and do not recommend any treatment for this condition, while patients consider fatigue as one of the most important symptoms affecting their daily lives. Cancer-related fatigue is multifactorial and can be related to many potential causes that need to be evaluated. Interdisciplinary approach to the management may be the most beneficial for individuals suffering from fatigue.

Empirical support for activity enhancement and psychosocial therapies has been suggested. Methods of pharmacological treatment are limited due to the lack of reliable well-designed clinical trials. Further investigations of precise pathophysiological mechanisms of cancer-related fatigue are necessary to develop novel, more effective treatment interventions.

Key words: cancer, chemotherapy, fatigue.

SANTRAUKA

Nuovargis – vienas iš dažniausiai pasitaikančių simptomų tarp vėžiu sergančių asmenų, įtakojantis jų gyvenimo kokybę. Tarp pacientų, gaunančių priešvėžinį gydymą, nuovargio paplitimas siekia 80 proc. Nors pacientai nuovargį vertina kaip vieną iš svarbiausių simptomų, įtakojančių jų kasdieninį gyvenimą, onkologai dažnai neįvertina šio nusiskundimo svarbos ir nerekomenduoja jokio gydymo. Su vėžiu susijęs nuovargis gali būti sąlygotas daugybės galimų priežasčių ir faktorių, kuriuos būtina įvertinti. Gydymo taktikos įvairiapusiškumas gali duoti didžiausią naudą asmenims, varginamiems nuovargio.

Manoma, kad naudos gydant šį simptomą gali duoti aktyvumo skatinimas ir psichosocialiniai metodai. Farmakologinio gydymo galimybės yra ribotos dėl gerai organizuotų, patikimų klinikinių tyrimų stokos. Norint vystyti naujus, efektyvesnius gydymo metodus, būtini tolimesni subtilių su vėžiu susijusio nuovargio patofiziologinių mechanizmų tyrimai.

Raktažodžiai: chemoterapija, nuovargis, vėžys.

INTRODUCTION

Fatigue is one of the symptoms most frequently reported by cancer patients which impacts patients' quality of life [1, 2]. It is usually characterized as an overall lack of energy, cognitive impairment, somnolence, mood disturbance, or muscle weakness [3]. These symptoms occur with cancer and cancer therapy and are not relieved by rest or additional sleep and often interfere with daily activities [4]. Cancer-related fatigue (CRF) is more severe and more distressing than fatigue experienced by healthy people and can persist months or even years after the completion of cancer specific treatment [1].

Remarkable progress that was made in cancer research and treatment has resulted in longer survival of cancer patients. Therefore, better understanding the etiology and clinical management of symptoms that affect the quality of life is needed. Results of a multi-centre patient survey revealed that cancer patients identify fatigue as an important problem which affects their daily activities for more of the time than either nausea/vomiting or cancer pain. Despite the importance of this symptom half of patients suffering from fatigue do not report this to their oncologist and do not discuss strategies of management of this debilitating complaint. Many physicians consider fatigue a "normal condition" among cancer patients and believe that it is less serious problem for patients than other symptoms like pain. Results of cancer patient survey found that just 14% of patients get treatment or recommendations about the

management of their fatigue [5]. These results show that cancer-related fatigue is downplayed and underestimated symptom. As novel cancer treatments are associated with longer patient survival research into the etiology and clinical management of CRF should receive heightened attention and be considered as a priority for advancing cancer care [5, 6].

EPIDEMIOLOGY OF CANCER-RELATED FATIGUE

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Cancer-Related Fatigue Panel describes fatigue as a nearly universal symptom among patients with cancer receiving chemotherapy, radiation therapy, bone marrow transplantation, or biological therapy [7]. Survey of 1,569 patients with cancer revealed that 80% of patients suffer from this distressing symptom during treatment with chemotherapy and/or radiotherapy [1, 8]. The prevalence of fatigue in patients who have metastatic cancer reaches 78% [9]. Many cancer survivors report persistent fatigue that can last months or years post treatment. According to results of studies, a third of individuals who had been cured of their cancer for 5 years suffered from chronic fatigue and its devastating effects on their lives [10].

ASSESSMENT OF FATIGUE

Cancer-related fatigue has been under-diagnosed and under-treated. As this symptom significantly interferes with the person's normal routine, occupational (or academic) functioning, or usual social activities it is very important

Address for correspondence: Edvina Vitkauskaitė, E-mail: edvinele@yahoo.com

to identify all cancer patients who experience fatigue [7]. Comprehensive assessment of fatigue is essential for better clinical management of this distressful symptom.

Fatigue is subjectively perceived symptom and can be accurately described by self-reporting but additional information is also necessary to confirm the right diagnosis. In about 50% of cancer patients experiencing fatigue, reversible and treatable cause of this symptom can be identified. The diagnosis of CRF is usually achieved when no other treatable contributing factors like hypothyroidism, anemia, sleep disorders, pain, emotional distress, climacterium, adverse effects of drugs, electrolyte imbalances and metabolic disturbances, or organ dysfunction such as heart failure, myopathy, or pulmonary fibrosis are found [11–14]. To detect these factors it may be necessary to obtain specific information by combining anamnestic, physical, laboratory examinations and discussions with family members of the patient. When all potentially treatable factors are evaluated or none is found, patients should be screened for fatigue by using standardized evaluation instruments. For the first step of evaluation of fatigue the simplest assessment tools should be used such as Visual Analog Scale (VAS) [15] and Brief Fatigue Inventory (BFI) [16, 17]. Several longer and more detailed measures (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue subscale*, FACT-F [18]; *Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form* [19] and others) have also been used but usually in clinical research. VAS and FACT-F can be very useful CRF monitoring tools, as both demonstrate remarkably high sensitivity to changes of fatigue levels [15]. Detailed fatigue evaluation is recommended for patients who have positive results of preliminary screening. This in-depth evaluation should include severity of the symptom, duration, specific factors associated with fatigue, impact on the daily functioning, psychosocial well-being and quality of life, and other symptoms that occur with fatigue.

MANAGEMENT STRATEGIES

There is a lack of reliable therapeutic interventions due to limited knowledge about CRF and its pathogenesis and evidence from placebo-controlled randomized trials. Therefore future research on pharmacological treatment of CRF should be based on double-blind randomized clinical trials [20].

Management of CRF should be interdisciplinary as clinical, psychological and social factors interact and impact fatigue characteristics. The first step is to evaluate and to correct other contributing factors if it is possible. Correction of these factors may significantly improve the quality of life of cancer patient. Major improvements in quality of life after the use of erythropoietin in anemic cancer patients have been reported in prospective study [12]. Recent meta-analysis of ten clinical trials revealed that correction of anemia with erythropoietin of cancer patients undergoing chemotherapy resulted in reduced levels of fatigue [7]. As some clinical trials showed association of erythropoietin with higher risk for thrombotic embolic complications, higher mortality and shorter progression free survival, this agent should be avoided

in patients who are not treated with chemotherapy and have hemoglobin level higher than 100 g/L [21, 22]. Some patients may need red blood cells transfusion to correct anemia that is not a rare cause of cancer fatigue but this may be not helpful in reducing fatigue level in terminal stages of cancer [23]. It also very important to correct pain, metabolic or electrolyte disorders, and infections as these conditions often interfere with CRF. Megestrol acetate may be beneficial in improving appetite [24, 25] but its effect on CRF is not proven [25, 26]. Depression can be a contributing factor for development of fatigue but meta-analysis of clinical trials with cancer patients who were treated with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine did not show benefit in relieving fatigue [27]. Additional medications including even vitamins or herbal agents may also lead to increased fatigue levels. All unnecessary agents that could influence development of CRF should be discontinued. It is always recommended to evaluate possible drug interactions. Correction of dosage or administration intervals may be beneficial in some cases.

Despite a comprehensive work-up causes of fatigue remains unknown in a big part of cancer patients [12]. The pathogenesis of this ‘idiopathic’ fatigue is poorly understood and seems to involve a variety of central and peripheral mechanisms such as changes of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis, dysfunction of immune system, abnormal regulation of arousal mechanisms, abnormal muscle energy metabolism [28], and high cytokine levels [29]. Changes of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis may lead to abnormal circadian rhythm that is also associated with higher level of fatigue.

As CRF is complex symptom both pharmacologic and non-pharmacologic methods of treatment need to be considered if fatigue remains after resolution of contributing factors [20]. Education of patients and their families, discussions about possible reasons of fatigue and its management strategies, and providing information about self-management are recommended to all cancer patients [30]. It is important to inform patients that fatigue can occur as a consequence of chemotherapy, radiation therapy or treatment with biological agents, and it is not necessarily an indicator of disease progression. It is also a good option to recommend self-monitoring of fatigue intensity for cancer patients [7].

In addition to pharmacologic and non-pharmacologic methods of treatment, it is recommended to advice patients about self-management techniques that could be helpful in coping with fatigue. Such techniques include energy conservation and distraction. It is recommended for patients experiencing fatigue to refuse not so important and exhausting activities, to organize daily routine with the biggest activity at times of peak energy, to take short sleep naps during daytime (if they do not impact night-time sleep), to prioritize activities, and to use some devices that facilitate everyday’s life [7, 31]. Excessive energy saving (like long rest periods during daytime, long sleep naps) can be harmful for fatigued patients as it interferes with night rest and may

cause increased fatigue levels [32]. Distraction techniques include doing activities that are pleasant like reading, games, music, and socializing. Although some suggestions about usefulness of distraction exist, the actual mechanism is not known [33, 34].

In most cases CRF will relieve from some non-pharmacologic methods of treatment. Randomized trials showed benefit of psychosocial interventions, physically based therapy, and activity enhancement (exercise). It is important to note that exercise is considered to be one of the most effective method according to clinical trials while oncologists commonly advice bed rest for patients experiencing CRF [35]. According to NCCN exercise should be used with caution when bone metastases, thrombocytopenia, anemia, fever or acute infection, and limitations due to other illnesses are present. It is recommended to allow patient to choose the type of exercise and to individualize this treatment according to the type of cancer, patient's age, physical condition, and gender. The intensity of physical activity should be lower at the beginning of treatment and get more intensive as patient's condition gets better [7].

Psychosocial interventions also have support according to randomized clinical trials [36–41]. Supportive programs, stress management techniques, coping skills training and behavioral interventions were found to be beneficial in reducing CRF levels.

Physically based therapies include acupuncture and massage. The effect of these methods on fatigue remains unclear due to the lack of randomized clinical trials. One retrospective study and one randomized clinical trial revealed that massage was effective in reducing fatigue for cancer patients [7]. Another study randomized 47 cancer patients to acupuncture, acupressure, or sham acupressure therapy. Acupuncture showed a significant benefit in treating fatigue and no effect on fatigue was observed in acupressure and sham acupressure groups [42].

Other methods like diet consulting and cognitive behavioral therapy for sleep have less evidence but some suggestions about effectiveness of these methods exist [7]. However, randomized clinical trial with breast cancer patients did not find the benefit of individualized sleep promotion plan on CRF [43].

Pharmacological treatment of cancer related fatigue

Pharmacological treatment may also be useful for patients suffering from CRF. One of the classes of medications that can be effective in relieving fatigue is psychostimulants. The examples of agents of this group are methylphenidate, dexmethylphenidate, modafinil, pemoline and dextroamphetamine.

Several experimental and small open-label studies reported possible effect of methylphenidate in reducing fatigue levels [44–47] but one randomized controlled trial did not show any benefit of this medication as compared to placebo. 112 cancer patients who suffered from fatigue took placebo or methylphenidate for 7 days in this study.

All patients were interviewed by telephone everyday and the level of fatigue was assessed by FACT-F questionnaire at the eighth day. Reduced levels of fatigue were noticed in both groups. These results show us non-pharmacologic methods such as contact with health care provider are very important in improving patient's condition [48].

The effect of dexmethylphenidate was also investigated in randomized clinical trial where cancer patients had taken dexmethylphenidate or placebo for fatigue. Higher improvement of fatigue but also more adverse events were seen in dexmethylphenidate group as compared to placebo [49].

Modafinil was evaluated in a big randomized placebo controlled study with patients undergoing active treatment with chemotherapy and experiencing fatigue. Treatment group showed better results in relieving fatigue but the effect was worse in patients with severe fatigue [50].

Limited clinical trials suggest positive effect of corticosteroids on fatigue, especially when used in low doses for short periods. Long-term treatment with dexamethasone or prednisolone is not recommended as it may cause side effects such as hyperglycemia, insomnia, infections, myalgia, and rapid changes in mood.

In sum, there is a lack of reliable evidence concerning pharmacological treatment of CRF. Some medications hold promise, especially psychostimulants but it is clear that well-designed randomized trials are needed urgently to provide data on effectiveness of pharmacological approaches to the management of this incapacitating problem.

CONCLUSION

Fatigue is a very common symptom among cancer patients. Its etiopathogenesis is poorly understood. Despite impact on cancer patients' quality of life, this symptom is underestimated and commonly remains untreated. As cancer-related fatigue is multifactorial symptom a multidisciplinary and combined approach that includes individualized treatment may be the most beneficial in the management of this distressing symptom affecting lives of millions of people diagnosed with cancer. Further clinical research focusing on investigations of relationships between fatigue and contributing factors, pathogenesis, and treatment intervention is necessary to develop effective management strategies.

REFERENCES:

- Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, et al. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist* 2007;12(1):4-10.
- Ahlberg K, Ekman T, Gaston-Johansson F, et al. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 2003;362:640-666.
- Portenoy RK. Cancer-related fatigue: an immense problem. *The Oncologist* 2000;5(5):350-352.
- Holly S. Cancer-related fatigue-suffering a different fatigue. *Cancer Pract* 2000;8(2):87-95.
- Stone P, Richardson A, Ream E, et al. Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multicentre patient survey. *Ann Oncol* 2000;11(8):971-975.
- National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel on symptom management in cancer: pain, depression and fatigue held July 15-17, 2002 Final statement October 26, 2002.
- Berger AM, Pickard Abernethy A, Atkinson A, et al., for the NCCN Cancer Related Fatigue Panel. National Comprehensive Cancer Network Oncology Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue; 2011.
- Henry DH, Viswanathan HN, Elkin EP, et al. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Support care cancer* 2008;16:791-801.
- Smets EM, Garssen B, Schuster-Uittenhoeve AL, et al. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993;68: 220-224.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3385-3391.
- Mock V. Fatigue management: Evidence and guidelines for practice. *Cancer* 2001;92(6):1699-1707.
- Demetri GD, Kris M, Wade J, et al. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3412-3425.
- Knobel H, Havard LJ, Brit LM, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3226-3233.
- Escalante CP, Kallen MA, Valdres RU, et al. Outcomes of a cancer-related fatigue clinic in a comprehensive cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(4):691-701.
- Van Belle S, Paridaens R, Evers G, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool. *Support Care Cancer* 2005;13(4):246-254.
- Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995;39(3):315-325.
- Smets EM, Garssen B, Cull A, et al. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer* 1996;73(2):241-245.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.
- Stein KD, Jacobsen PB, Blanchard CM, et al. Further validation of the multidimensional fatigue symptom inventory-short form. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(1):14-23.
- Carroll JK, Kohli S, Mustian KM, et al. Pharmacologic treatment of cancer-related fatigue. *The Oncologist* 2007;12(1):43-51.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer- and Treatment-Related Anemia; 2010.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;26(1):132-149.
- Conill C, Verger E, Henriquez I, et al. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(6):328-331.
- Bruera E, Ernst S, Hagen N, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. *Cancer Prev Control* 1998;2(2):74-78.
- De Conno F, Martini C, Zecca E, et al. Megestrol acetate for anorexia in patients with far-advanced cancer: A double-blind controlled clinical trial. *Eur J Cancer* 1998;34:1705-1709.
- Westman G, Bergman B, Albertsson M, et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer: Effects on the quality of life—A placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 1999;35:586-595.
- Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(16):1155-1166.
- Gustein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer* 2001;92(6):1678-1683.
- Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 2003;97(11):2919-2925.
- Cella D, Peterman A, Passik S, et al. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(11A):369-377.
- Barsevick AM, Whitmer K, Sweeney C, et al. A pilot study examining energy conservation for cancer treatment-related fatigue. *Cancer Nurs* 2002;25(5):333-341.
- Winningham ML. Strategies for managing cancer-related fatigue syndrome. *Cancer* 2001;92(4):988-997.
- Graydon JE, Bubela N, Irvine D, et al. Fatigue-reducing strategies used by patients receiving treatment for cancer. *Cancer Nurs* 1995;18(1):23-28.
- Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud* 1997;34(1):35-43.
- Curt GA, Breitbart W, Cella D, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5:353-360.
- Spiegel D, Bloom JR, Yalom ID. Group support for metastatic cancer patients: a prospective randomized outcome study. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:527-533.
- Forester B, Kornfeld DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radio-therapy: effects on emotional and physical distress. *Am J Psychiatry* 1985;142:22-27.
- Fawzy FI, Cousins N, Fawzy NW, et al. A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:720-725.
- Fawzy NW. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. *Cancer Nurs* 1995;18:427-438.
- Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Nanda J, et al. The effectiveness of the comprehensive coping strategy program on clinical outcomes in breast cancer autologous bone marrow transplantation. *Cancer Nurs* 2000;23:277-285.
- Given C, Given B, Rahbar M, et al. Effect of a cognitive behavioral intervention on reducing symptom severity during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:507-516.
- Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2007;15(4):228-237.
- Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, et al. One-year outcomes of a behavioral therapy intervention trial on sleep quality and cancer-related fatigue. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6033-6040.
- Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4439-4443.
- Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, et al. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care* 2001;18(3):187-192.
- Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(7):E85-E90.
- Sugawara Y, Akechi T, Shima Y, et al. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a preliminary study. *Palliat Med* 2002;16(3):261-263.
- Bruera E, Valero V, Driver L, et al. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2073-2078.
- Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009;38(5):650-662.
- Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, et al. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* 2010;116(14):3513-3520.

Received 15 May 2011, accepted 24 July 2011
Straipsnis gautas 2011 05 15, priimtas 2011 07 24

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

Spausdinama WFSBP, Taylor & Francis leidimu

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

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

¹Alexian Krefeld ligoninė ir Diuseldorfo universiteto Psichiatrijos departamentas, Vokietija

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

³Karolinska institutas, Neurotec, Huddinge, Švedija

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

⁵Psichiatrijos tyrimų grupė, Mančesterio universitetas, Mančesteris, JK

⁶Miuncheno universiteto Psichiatrijos ir psichoterapijos departamentas, Miunchenas, Vokietija

SANTRAUKA

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IŽANGA IR DĖSTYMAS

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

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

1 lentelė. WFSBP įrodymų lygmuo

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

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

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

IVADAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Demencijos prevencija

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

Simptominis demencijos gydymas

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

Demencijos progresavimo sustabdymas

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

kategorijas buvo parengtos gydymo rekomendacijos.

METODAI

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

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

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

Gydymo rekomendacijos

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

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

Metaanalizė ir rekomendacijos

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

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

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

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

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

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

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

Tyrimų tipas

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

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

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

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

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

Tiesioginis veiksmingumas

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

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

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

Veiksmingumo vertinimas pagal skales

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

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

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

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

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

4 lentelė. Metodai, rekomenduotini klinikinių tyrimų rezultatams įvertinti

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

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

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

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

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

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

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

KLINIKINIŲ TYRIMŲ VERTINIMO STATISTINIAI ASPEKTAI

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

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

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

5 lentelė. Veiksniai, kurie riboja demencijos klinikinių tyrimų išvadas

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

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

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

Netinkamas rezultatų aiškinimas

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

REZULTATAI

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

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

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

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

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

6 lentelė. Veiksniai, kurie riboja demencijos klinikinių tyrimų išvadas

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

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

Nepageidaujami reiškiniai

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

REZULTATŲ PALYGINIMAS SU NAUJAUSIOMIS APŽVALGOMIS IR METAANALIZĖMIS

Cholinesterazės inhibitoriai

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

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

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

2009; Wang ir kt., 2010).

Lyginamosios studijos

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

Sąnaudų efektyvumas

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

Kita priešdemencinė farmakoterapija

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

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

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

Tai suteikia teisę vertinti atskirai

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

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

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

Pacientų charakteristikos

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

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

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

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

Vidutinis amžius – 72–78 metai. Moterų buvo 48–73 proc. MMSE rodiklio vidurkis – 7,7–18,9 balo. Pradiniuose rodikliuose 3 memantino studijose buvo polinkis į blogesni NPI rodikli. SIB ir ADL nerasta skirtumų tarp gydymo ir placebo grupių

Amžiaus vidurkis – 63–70 metų visų studijų išskyrus vieną. Schneider ir kt. Studijoje (2005) amžiaus vidurkis buvo 10 metų didesnis. Nebuvo akivaizdžių skirtumų tarp gydymo ir placebo grupių. 54–84 proc. pacientų buvo moterys. Nebuvo akivaizdžių skirtumų tarp placebo ir gydymo grupių. Tarp placebo ir gydymo grupių taip pat nerasta reikšmingų kitų vertintų pradinių parametru skirtumų

Keturios memantino studijos tyrė pažinimo funkcijas ir ADL pacientų, kuriems tikėtina AL tos pačios ligos sunkumo stadijos (GDS 5–6, MMSE vidurkis – 7,8–11,8) ir panašaus amžiaus vidurkio (72–78). Dvi studijos tyrė pažinimo funkcijas ir bendrąją klinikinę būklę su tikėtinos AL diagnoze ir ligos sunkumu pagal GDS 3–5 (MMSE vidurkis – 16,7–18,9). Tirtų grupių heterogeniškumas riboja išvadas, kaip ir 5 nepaaiškinami, neįprasti atsakai placebo grupėje

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

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

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

Preparatas/ kriterijus	Donepezilis	Galantaminas	Rivastigminas	Memantinas	Ginkmedžio ekstraktas
<p>Pažinimo funkcijos</p> <p>Galima AL</p> <p>Trys studijos tyrė pažintines funkcijas, kaip pirmines išetis pacientams su galima AL, amžiaus AL vidurkis 70 (Burns ir kt., 1999; Rogers ir kt., 1998; Seltzer ir kt., 2004). Ligos sunkumas tarp studijų skyrėsi. Burns ir kt. (1999) tyrė platus spektrą (CDR 0,5–2, GDS 2–5). Seltzer ir kt. (2004) atmetė CDR 2 stadiją, Rogers CDR 0,5–3 studijos parodė reikšmingą pagerėjimą ADAS-cog skaleje nuo 2,3–2,9 balo per 6 mėn. (placebo gydymo skirtumas). Seltzer ir kt. studija (2004) naudojo 13 ašių ADAS-cog skalę. Nors ši versija turi daugiau ašių, vidurkių skirtumas buvo mažesnis nei kitose dviejose studijose. Pažinimo funkcijų pirminiai dydžiai studijose parodė donepezilio pranašumą prieš placebo (B lygis).</p> <p>Tai patvirtina tiesą dėl sunkumo stadijų pagal CDR 0,5–2 arba 2–5 pagal GDS atitinkamai amžiaus grupėse, kur amžiaus vidurkis 70–79 metų. Vyresnio amžiaus grupėse su tikėtina AL. Mohs ir kt. (2001) studijoje užfiksuotas reikšmingas pagerėjimas 2,1 balo pagal MMSE. Tai pabrėžia efektyvumą vyresnio amžiaus grupėje (B lygis) Mohs ir kt. (2001), Winblad ir kt. (2001) nustatė gydymo pranašumą prieš placebo ilgesnio tyrimo metu: nuo 13,5 iki 12 mėn. trukmės (B lygis)</p>	<p>Keturios studijos tyrusios pažintines funkcijas esant galimai AL rado pagerėjimą 2,9–3,9 balo pagal ADAS-cog, lyginant placebo ir gydymo grupes (Raskind ir kt., 2000; Tariot ir kt., 2000; Wilcock ir kt., 2000; Brodaty ir kt., 2005). Slaugos namuose atlikta studija parodė ženklų 4,9 balo pagerėjimą pagal SIB (Burns ir kt., 2009). Grupėse su galima AL amžiaus vidurkiu 72–78 metai, galantaminas demonstravo efektyvumą (B lygis).</p> <p>Vienoje studijoje, kur buvo tirti pacientai amžiaus vidurkiu 84 metai, palyginamasis veiksmingumas buvo nustatytas (Erkinjuntti ir kt., 2002; B lygis)</p>	<p>Trys studijos B304 (1998, IQWIG duomenys), Corey-Bloom ir kt. (1998) Rosler ir kt. (1999) esant AL nustatė efektyvumo parametrus, studijos 10116 (2006) ir van Dyck ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reisbergo ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijas. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	<p>Esant galimai vidutinio arba tyrusios pažinimo funkcijas Corey-sunkaus laipsnio AL vertinant tyrusios pažinimo funkcijas nustatė didelį gydymo pranašumą prieš placebo. Tik Schneider ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reisbergo ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijas. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	<p>Keturios iš penkių studijų tyrusios pažinimo funkcijas nustatė didelį gydymo pranašumą prieš placebo. Tik Schneider ir kt. (2005) negalėjo atkartoti šių (2007) nerado jokių reikšmingų radinių. Tačiau pacientų su NPS su skirtumų. Tie patys parametrai, subanalizėje taip pat nustatytas amžiaus vidurkis – 71–75 Cummings ir kt. (2006) studijoje buvo reikšmingi, taip pat ir Reisbergo ir kt. (2003). Taigi, Memantino studijų duomenys, su galima AL, vertinant pažinimo funkcijas, yra nepatikimi. Kai ligos sunkumas yra nuo lengvo iki vidutinio, 2 iš 3 studijų nerado reikšmingo skirtumo (Bakchine ir Loft 2007, 2008; Porsteinsson ir kt., 2008). Tačiau studijų grupės skyrėsi pagal gretutinių vaistų vartojimo leistinumą ir nepaaiškinamas placebo grupės pacientų reakcijas. Naujausia antrinė analizė patvirtino memantino pranašumą, sergant AL, prieš placebo (Ferris ir kt., 2009, D lygis)</p>	
Tikėtina AL	Viena studija įrodė gydymo pranašumą prieš placebo. Ji rodo vidutinį pagerėjimą 2,7 balo pagal ADAS-cog (Erkinjuntti ir kt., 2002) (B lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)
VD	<p>Kraujagyslinei demencijai gydyti 3 studijos įrodė donepezilio pranašumą prieš placebo (Black ir kt., 2003; Wilkinson ir kt., 2003; Roman ir kt., 2010) (B lygis)</p>	Nėra duomenų (F lygis)	Nėra duomenų (F lygis)	<p>Studijos, tyrusios VD, nustatė VD duomenys keturių studijų. Memantino pranašumą prieš placebo tyrusių VD, įrodė išskirtini gydančių pažinimo funkcijų sutrikimą, ginkmedžio ekstrakto pranašumą Taigi, sergant VD, memantinas yra prieš placebo (B lygis) pranašesnis už placebo (B lygis)</p>	Nėra duomenų (F lygis)

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

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

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

Bendrinis pavadinimas (abėcėline tvarka)	Kontraindikacija	Pykinimas/skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Miegas	Elgesys	Neurologiniai simptomai	Kiti
Donepezilis	Padidėjęs jautrumas pipetidino derivatams	Viduriavimas , pykinimas , vėmimas, apetito praradimas, skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Nuovargis, nemiga	Haliucinacijos, aži- tacija, agresyvus elgesys	Galvos skausmas , rau- menų spazmai, galvos svaigimas, skausmas	Šaltis, išbėrimas, niežulys, šlapimo ne- laikymas, dusulys
Galantaminas	Sunkios kepenų ir inkstų disfunkcijos	Pykinimas , vėmimas , suma- žėjęs apetitas, svorio augimas, pilvo skausmas, dispepsija, skrandžio ir žarnyno sutrikimai	Nemiga, somnolencija	Astenija, sumišimas, depresija, nuovargis, ne- galavimas	Galvos svaigimas, sinkopė, drebulys, galvos skausmas	Rinitas, šlapimo takų infekcija, karščiavimas, griuuvas, susižeidimas, dusulys
Ginkgo biloba EGb761	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra
Memantinas	Sunkios kepenų ir inkstų disfunkcijos	Vidurių užkietėjimas	Nuovargis	Dirglumas	Galvos svaigimas, galvos skausmas	Padidėjęs kraujospūdis
Rivastigminas	Sunkios kepenų disfunkcijos, padidėjęs jautrumas carbamato derivatams	Pykinimas , vėmimas , vidu- riavimas, apetito praradimas, pilvo skausmas, dispepsija, svorio kritimas	Somnolencija, nuo- vargis	Aži- tacija, sumišimas, astenija	Galvos svaigimas, gal- vos skausmas, drebulys, sinkopė	Sustiprėjęs prakaita- vimas, dusulys

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

Ateities vaistų kūrimas

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

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

Elgsenos sutrikimai sergant demencija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Veiksniai, turintys įtakos neuropsichiatrinų simptomų (NPS) pasireiškimui

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

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

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

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

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

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

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

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

NPS gydymas sergant demencija

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

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

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

slaugymo psichosocialinių veiksnių.

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

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

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

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

Afektiniai simptomai

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

Psichoze ir apatija

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

Išvados

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

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

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

Priešdemencinių vaistų vartojimas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gydymas vaistų deriniais

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

Papildomos rekomendacijos: kraujagyslinė demencija

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

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

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

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

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

BENDRIEJI DEMENCIJOS GYDYMO/VALDYMO PRINCIPAI

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

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

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

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

PADĖKA

Autoriai dėkoja Martin Rossor už sumanią redakcinę paramą.

INTERESŲ DEKLARACIJA

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

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

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

Vertė gyd. Vesta Steiblienė

LITERATŪRA

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

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

102. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *J Am Med Assoc* 1997;16:1327–1332.
103. Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of anti-dementia drugs First draft. Rockville, MD: US Food and Drug Administration (available: <http://rain.he.net/~harmon2/guide-lines/usa.pdf>); 1990.
104. Leber P. Slowing the progression of Alzheimer disease: methodologic issues. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 5):S10–21, discussion S37–39, S10–21.
105. Lebert F, Stekke W, Hasenbroeck C, Pasquier F. Fronto-temporal dementia: a randomised, controlled trial with trazo-done *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–359.
106. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazo-done in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994;55:536–538.
107. Leibovici A, Tariot PN. Carbamazepine treatment of agitation associated with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988;1:110–112.
108. Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:564–569.
109. Lin RY, Heacock LC, Fogel JF. Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998 – 2005: an analysis of the national inpatient sample. *Drugs Aging* 2010;27:51–61.
110. Liperoti R, Onder G, Lapane KL, Mor V, Friedman JH, Bernabei R, et al. Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:929–934.
111. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG, Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:1996–2021.
112. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Bretelet MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
113. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley; 2004.
114. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000;8:66–74.
115. Mayeux R, Sano M. Drug therapy: Treatment of Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 1999;341:1670–1679.
116. McKeith IG, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P. Neu-roleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 2005;305:673–678.
117. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–2036.
118. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
119. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Ann Intern Med* 2001;134:657–662.
120. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Jeni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. "312" Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481–88.
121. Möller HJ, Hampel H, Hegerl U, Schmitt W, Walter K. Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of a physostigmine patch in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:99–106.
122. Möller HJ, Maier W. [Problems of evidence-based medicine in psychopharmacotherapy: problems of evidence grading and of the evidence basis for complex clinical decision making]. *Nervenarzt* 2007;78:1014–1027.
123. Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17–22.
124. Napryeyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 2007;57:4–11.
125. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546–1554.
126. Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:597–604.
127. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:78–87.
128. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894–901.
129. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, et al. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:138–145.
130. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psycho-social treatments of behavior symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009a;21:225–240.
131. O'Connor DW, Ames D, Gardner B, King M. Psycho-social treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009b;21:241–51.
132. Oremus M, Wolfson C, Perrault A, Demers L, Momoli F, Moride Y. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:232–236.
133. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834–1839.
134. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. (<http://www.cebm.net>) original work of Phillips B, Ball C, Sackett D, Bad-enoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M, 1998, updated by Howick J, March 2009.
135. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:393–00.
136. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704–715.
137. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2001;5:93–101.
138. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–194.
139. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tan-gelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):65–69.
140. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133–1142.
141. Petracca GM, Chmerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fl uoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233–240.
142. Pinheiro D. [Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)]. *Encephale* 2008;34:409–15.
143. Pocock SJ, Abdalla M. The hope and the hazards of using compliance data in randomized controlled trials. *Stat Med* 1998;17:303–317.
144. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, et al. Comparison of citalopram, perphena-zine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460–465.
145. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:942–952.
146. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83–89.
147. Prvulovic D, Hampel H, Pantel J, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al. Galantamine for Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:345–354.
148. Qing H, He G, Ly PT, Fox CJ, Staufenbiel M, Cai F, et al. Valproic acid inhibits Abeta production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med* 2008;205:2781–2789.
149. Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, et al. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2002.
150. Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, Katz I, Brodaty H, Cohen-Mansfield J. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;11:991–998.
151. Rainer M, Haushofer M, Pfolz H, Struhal C, Wick W. Quetiapine versus risperidone in elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: efficacy, safety and cognitive function. *Eur Psychiatry* 2007;22:395–403.
152. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia (Cochrane review): In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester: John Wiley; 2004.
153. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000;54:2261–2268.
154. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl):9–15.
155. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine Study Group Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003;348:1333–1341.
156. Riederer P. Endbericht zum Projekt Medikamentenentwicklung für Demenzen in Deutschland (MED-D). GESENT. Würzburg; 2009. Available via internet: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/clin_151/nn_1168300/SharedDocs/Publicationen/DE/Forschungsberichte/Medikamentenentwicklung-fuer-Demenzen.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/Medikamentenentwicklung-fuer-Demenzen.pdf
157. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37–42.
158. Rockwood K, Joffres C. Improving clinical descriptions to understand the effects of dementia treatment: Consensus recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:1006–1011.
159. Rockwood K, MacKnight C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology* 2001;20:51–56.
160. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50:136–145.
161. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–260.
162. Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010;41:1213–1221 (Epub 15 April 2010).
163. Rosen CS, Chow HC, Greenbaum MA, Finney JF, Moos RH, Sheikh JI, et al. How well are clinicians following dementia practice guidelines? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:15–23.
164. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356–1364.
165. Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu Rev Psychol* 2001;52:59–82.
166. Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18: 136–145.
167. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *Br Med J* 1999;318(7184):633–638.
168. Rossi PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neuro-physiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 2007;83:375–400.
169. S3-Guideline. "Dementia" (S3-Leitlinie "Demenzen") of the Association of Scientific Medical

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

Blessed`o demencijos skalės vertinimas diagnozuojant demenciją

Henrikas KAZLAUSKAS^{1,2}

¹Klaipėdos universitetinė ligoninė, ²Klaipėdos universitetas, Klaipėda, Lietuva

Demencija serga apie 1 proc. žmonių, kurių amžius nuo 60 iki 64 metų ir nuo 30 iki 50 proc. – vyresnių nei 85 metų. Prognozuojama, kad 2050 m., jei dabartinės tendencijos išliks ir nebus galimybių taikyti profilaktikos priemonės, dėl Alzheimerio tipo demencijos JAV kentės 13 milijonų senyvo amžiaus žmonių [1].

BLESSED`O DEMENCIJOS SKALĖ (kasdienio gyvenimo veikla)

I. Informatorius turi pateikti atsakymus. Apibraukite skaičių, kuris geriausiai apibūdina atminties ir elgesio pokyčius, nuo tada, kai atsirado pirmieji sutrikimai

Nėra pokyčių	Dalinis pokytis	Sunkus pokytis	Gebėjimas/užduotis
0	0,5	1	Gebėjimas atlikti namų ruošos darbus
0	0,5	1	Gebėjimas suskaičiuoti nedidelį pinigų kiekį
0	0,5	1	Gebėjimas atsiminti trumpą daiktų sąrašą (pvz. pirkinių)
0	0,5	1	Gebėjimas surasti kelią į namus arba į žinomą vietą
0	0,5	1	Gebėjimas surasti kelią pažįstamose gatvėse
0	0,5	1	Gebėjimas orientuotis aplinkoje ar paaiškinimų suvokimas
0	0,5	1	Gebėjimas atsiminti neseniai buvusius įvykius
0	0,5	1	Polinkis gyventi praeitimi

II. Iš kiekvienos kasdienės veiklos rūšies, nurodytos žemiau, pasirinkite vieną, kurią šiuo metu nurodo sergantysis demencija

Valgymas

- 0 Valgo savarankiškai be kito žmogaus pagalbos
- 1 Valgo savarankiškai su nežymia kito žmogaus pagalba
- 2 Valgant reikia daug pagalbos
- 3 Turi būti maitinamas

Apsirengimas

- 0 Apsirengia be kito žmogaus pagalbos
- 1 Kartais sumaišo sagas ir kt. Reikia šiek tiek pagalbos.
- 2 Sumaišo drabužių eilę, kai kuriuos užmiršta, reikia daug kito žmogaus pagalbos
- 3 Nesugeba apsirengti

Tualetas

- 0 Pasirūpina savimi tualete
- 1 Retkarčiais nesulaiko šlapimo arba reikia priminti
- 2 Dažnai nesulaiko šlapimo arba reikia daug kito žmogaus pagalbos
- 3 Mažai arba visiškai nekontroliuoja šlapimo ir išmatų

III. Bendras balų skaičius (0–17)

Adresas susirašinėti: Dr. Henrikas Kazlauskas, el. p.: hkazlauskas1946@gmail.com

Skalės vertinimo ir naudojimo aptarimas

Blessed'o demencijos skalė yra trumpa pastarųjų šešių mėnesių elgesio skalė, paremta interviu metodu surinkta informacija iš tiriamojo giminaičių arba draugų. Tyrimo turinys nurodytas, bet griežtas klausimų tikslumas nebūtinai. Įrodyta, kad ši skalė gali būti naudojama kaip ankstyvas, jautrus ir specifinis testas atrinkti pacientams, kurie turi demencijai būdingų simptomų. Ji padeda diferencijuoti pacientus, kurių demencijos laipsnis skirtingas. Bendras taškų skaičius varijuoja nuo 0 (normalus) iki 28 (maksimalus negebėjimas). Kasdienei veiklai analizuoti skirti 1–8, įgūdžiams – 9–11, asmenybei, interesams ir potraukiams – 12–22 klausimai. Taškai skiriami vertinant kiekvieną klausimą: – visiškas negebėjimas atliekant tam tikrą veiklą vertinamas 1 tašku, esant daliniam – kintamam arba su pertraukomis pasireiškiančiam negebėjimui, skiriama 0,5

taško. Bendras taškų skaičius varijuoja nuo 0 (normalus) iki 28 (maksimalus negebėjimas); pažinimo poskalė neapima su asmenybe susijusių klausimų (12–22) ir varijuoja nuo 0 (normalus) iki 17 (stipri demencija). (Nustatyta, kad demencija tiksliau diagnozuojama, kai nevertinami asmenybę, interesus ir potraukius analizuojantys šios skalės 12–22, klausimai) [2]. Vertinant 17 balų Blessed'o skalę, lengva demencija nustatoma esant nuo 0 iki 5, vidutinė – nuo 6 iki 11, sunki – nuo 12 iki 17 balų. Įrodytas šios skalės jautrumas ir specifiškumas. Tiriant dėl demencijos, nustatyta, kad esant ribiniams 4 balams, šios skalės jautrumas yra 90 proc., specifiškumas – 84 proc. [3]. Blessed'o elgesio skalė ypač tikslinga diagnozuojant demenciją, kai naudojama kartu su testais pažinimui įvertinti. Be to, ši skalė gali būti panaudota neįgalumo lygiui įvertinti ir socialinei pagalbai planuoti [4, 5, 6, 7].

LITERATŪRA

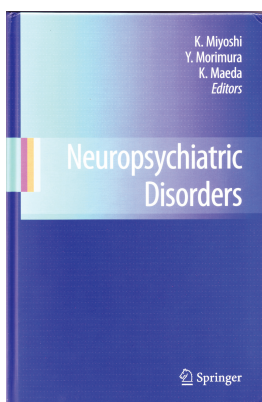
1. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer Type. *Epidemiolog Rev* 2008;30:15–34.
2. BioPsychoSocial Assessment Tools for the Elderly – Assessment Summary Sheet. Test: Blessed – Dementia Scale (BLS-D), Blessed-Ross Dementia Scale, or Newcastle Dementia Scale. <http://instruct.uwo.ca/kinesiology/9641/Assessments/Social/BLS-D.html>
3. Erkinjuntti T, Hokkanen L, Sulkava R, Palo J. The Blessed dementia scale as a screening test for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988;3(4):267–273.
4. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;111:4:797–811.
5. McDowell I, Newell C. *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. (2nd ed.). New York: Oxford University Press; 1996.
6. Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, Mayeux R. Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:8–14.
7. Zillmer EA, Fowler PC, Gutnick HN, Becker E. Comparison of two cognitive bedside screening instruments in nursing home residents: a factor analytic study. *J Gerontology* 1990;45:69–74.

Neuropsichiatriniai sutrikimai (red. K. Miyoshi, Y. Morimura, K. Maeda)

Neuropsychiatric Disorders. Springer Tokyo Dordrecht Heidelberg London New York. 2010. ISBN 978-4-431-53870-7. 351 p.

Rima RADŽIUVIENĖ

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichofiziologijos ir reabilitacijos institutas



Ši monografija parengta pagal Tarptautinės neuropsichiatrijos asociacijos (angl. *INA, International Neuropsychiatric Association*) Kobe konferencijos „Klinikiniai neuropsichiatriniai sutrikimų aspektai“ (2009 m. rugsėjo 12-13 d.) medžiagą. Rengėjai tikisi, kad ši publikacija paskatins neuropsichiatrijos tyrinėjimus visame pasaulyje. Viso pasaulio populiacija senėja, taigi daugėja ir sergančiųjų nervų sistemos ir psichikos ligomis. Todėl šioje knygoje neuropsichiatrija pristatoma kaip

integuotas neuromokslas, kuris svarbus klinikinėje praktikoje ir jo tikslas – tirti elgesio ir smegenų funkcijų ryšį, pagrindžiant jį psichologija, neurologija ir psichiatrija. Pastarųjų metų neuromokslu tyrinėjimai išplėtė neuropsichiatrijos perspektyvą, atskleidami neurobiologinę vadinamųjų funkcinių psichikos sutrikimų kilmę. Knygoje aptariami neuropsichiatriniai sutrikimai yra organinės smegenų ligos su psichikos ligų simptomais.

Monografijoje apžvelgiami naujausi atradimai šioje srityje. Knygą sudaro aštuoni skyriai, skirti nervų sistemos ir psichikos ligų klinikiniais požymiams, sindromams, epilepsijai, smegenų traumoms, kraujagyslinės ir uždegiminės kilmės patologijai, neurodegeneraciniams nervų sistemos pažeidimams bei kitoms neuropsichiatriniai sutrikimų temoms. Knygoje publikuojama ir Dr. Perminder Sachdev neuropsichiatrijos mokomoji programa „*The core Curriculum of Neuropsychiatry*“ (standartizuotos mokomosios gairės neuropsichiatrijoje).

Ši knyga supažindina su Tarptautinės neuropsichiatrijos asociacijos trumpa istorija bei statusu. Lietuvai šioje asociacijoje tarptautiniame komitete atstovauja Robertas Bunevičius.

Neuropsichiatrija yra sena medicinos mokslo disciplina, kurios pradžia siekia XIX a. vidurį, galbūt, net XVII amžių. Tai yra žymiai ankstesnis laikmetis nei atsirado mums suprantama šiuolaikinė psichiatrija. Ilgus dešimtmečius neurologija ir psichiatrija vystėsi kaip atskiros disciplinos, be tarpdisciplininio dialogo. Neuropsichiatrija atgimė per pastaruosius du dešimtmečius kaip subdisciplina, jungianti dvi pripažintas disciplinas – neurologiją ir psichiatriją. Pagrindinis neuropsichiatrijos vaidmuo – neuromokslu principų taikymas emocijų, elgesio ir pažinimo funkcijų sutrikimų diagnostikoje bei jų gydymui. Neuropsichiatrijos praktikoje būtinos žinios ir klinikinės praktikos įgūdžiai, kurie „peržengia“ tradicinę psichiatrijos/neurologijos ribą.

Pirmojoje dalyje aprašomos galimos nervų sistemos ir psichikos sutrikimų klinikinės formos. Teigiama, kad kartu pasireiškiančių neurologinių, neuropsichologinių ir psichikos ligų simptomų priežastis paprastai yra organinės cerebrinės ligos. Knygoje aptariami pagrindiniai neuropsichiatriniai simptomai (nerimo, apatijos, nuotaikos sutrikimų, haliucinacijų, kliedesių, elgesio ir asmenybės pokyčių, delyro, pažinimo funkcijų sutrikimų). Išskirtos keturios pagrindinės neuropsichiatriniai simptomų charakteristikos:

- 1) konkurencingas įvairių psichikos sutrikimų simptomų pasireiškimas;
- 2) pažinimo funkcijų sutrikimas kaip esminis ir pagrindinis simptomas;
- 3) ankstyvųjų cerebrinių simptomų pasireiškimas;
- 4) atsitiktinis panašumas į endogeninius psichikos sutrikimus.

Knygoje rekomenduojama psichikos ligų simptomus bei sindromus, kurių priežastis yra organinės galvos smegenų ligos, vadinti „neuropsichiatriniais simptomais“ ar „neuropsichiatriniais sindromais“. Ir tokia kontekste smegenų ligos, sukeliančios psichikos ligų simptomus, vadinamos neuropsichiatrinėmis ligomis. Todėl ir organinės smegenų ligos (neurodegeneracinės ir cerebrovaskulinės ligos, smegenų navikus, metabolinę encefalopatiją, intoksikacijas) būtų galima vadinti neuropsichiatrinėmis ligomis. Kadangi cerebriniai sutrikimai gali imituoti endogenines psichozes, atmetus galvos smegenų pažeidimo galimybę, atidžiau turėtų būti diagnozuojamos endogeninės psichozės (šizofrenija, nuotaikos sutrikimai). Tobulėjant neurovizualiniams, patomorfologiniams tyrimams, randama smegenų pokyčių pacientams, kuriems nustatomas potrauminio streso sindromas, taip pat endogeninių psichozė atvejais.

Pagrindiniai neuropsichiatriniai simptomų komponentai yra pažinimo funkcijų ir sąmonės sutrikimai. Daugelis kitų neuropsichiatriniai simptomai (depresija, nerimas, paranoidinė-haliucinacinė būklė, elgesio bei asmenybės pokyčiai) paprastai taip pat atsiranda organinio galvos smegenų pažeidimo metu. Todėl net silpni neuropsichiatriniai simptomai gali būti ankstyvo organinio smegenų pažeidimo požymiai.

Organiniai smegenų pažeidimai turėtų būti nuodugnai iširti psichozė atveju, ypač vyresnio amžiaus žmonėms. Neurodegeneracinių susirgimų atvejais demencijų diferencinę diagnozę sunkina jų atipinė klinika. Knygoje pateikiamas naujas požiūris į neurodegeneracinius procesus. Neurodegeneracinių ligų rizikos genų tyrinėjimai atveria naują demencijos pažinimo puslapį.

Nėra abejonės, kad sergančiųjų epilepsija neuropsichologinės studijos padeda suprasti smegenų funkciją ir tai yra daugiau nei epilepsijos tyrimai. Poinsultinės depresijos patofiziologija ir gydymas taip pat yra aktuali tyrinėjimų sritis. Knygoje nagrinėjamas ryšys tarp cerebrovaskulinių ligų ir neuropsichiatriniai sutrikimų (demencijos ir depresijos), plačiau supažindinama su šių ligų patogenezė ir atitinkamu gydymu. Viename iš skyrių išsakoma nuomonė, kad, pasirenkant širdies ir kraujagyslių sistemos ir cerebrovaskulinių ligų gydymą, svarbu įvertinti pacientų neuropsichiatriniai sutrikimus, nes jie gali turėti įtakos ligos klinicinei eigai.

Skydliaukės hormonai yra svarbūs smegenų vystimuisi, brendimui bei jau subrendusių smegenų funkcionavimui. Šioje knygoje publikuojamas Roberto Bunevičiaus ir Arthur J Prange, Jr. straipsnis, analizuojantis skydliaukės ir smegenų ryšį esant neuropsichiatriniai sutrikimų. Genominių ir negenominių mechanizmų, susijusių su skydliaukės hormonų metabolizmu smegenyse, geresnis supratimas atveria naujas galimybes ieškoti naujų žymenų, taikinių ir veiksmingų junginių mentaliniams simptomams ir sutrikimams gydyti.

Šioje trumpoje monografijoje pateikiama naujausia informacija, apžvelgiami svarbiausi ir naujausi šios srities atradimai. Tikimasi, kad jie labai pagreitins neuropsichiatrijos pažangą.

Ingridos Mockutės daktaro disertacija „Motinos skydliaukės funkcijos ir emocinės būklės nėštumo metu įtaka naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentracijai ir antropometriniams rodikliams“



Ingrida Mockutė 2001 m. baigė Kauno Medicinos Universitetą. Studijų metu įgūdžius tobulino Kalundborgo ligoninėje Danijoje, Granados universitetinėje ligoninėje. 2002 m. įgijo medicinos gydytojo kvalifikaciją. 2005 m. baigusi akušerijos ir ginekologijos rezidentūrą Kauno medicinos universiteto klinikose įgijo gydytojo akušerio – ginekologo kvalifikaciją. I. Mockutė nuo 2006 m. tęsė doktorantūros studijas Kauno Medicinos Universitete, o podiplomines studijas – Upsalos universitete, Švedijoje. Kartu su Tilburgo universitetu Olandijoje vykdė dar 2003 m. pradėtą tarptautinę studiją „Nėštumo ir gimdymo metu patiriamų psichoendokrininių pokyčių įtaka motinos ir vaiko gerbūviui: multicentrinis tyrimas“. Šios mokslinės programos tąsa – tolimesnė I. Mockutės disertacija „Motinos skydliaukės funkcijos ir emocinės būklės nėštumo metu įtaka naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentracijai ir antropometriniams rodikliams“, kuri sėkmingai apginta 2011 m. birželio 30 d.

Skydliaukės ligos ir disfunkcija nėštumo metu tapo svarbia tyrimų sritimi pastaraisiais metais. Motinos skydliaukės hormonų metabolizmo pokyčiai nėštumo metu, pasireiškiantys dėl jodo stygiaus ar skydliaukės ligų, turi įtakos nėštumo baigčiai. Lietuvoje skydliaukės ašies hormonų kitimas nėštumo laikotarpiu nebuvo nagrinėtas, nebuvo nustatyta ir nėščiųjų skydliaukės veiklos vertinimo normų. Moters ir vaisiaus gerovei svarbus ne tik tikslus skydliaukės funkcijos vertinimas, bet ir vis dar Lietuvoje opi jodo nepakankamumo problema. Skydliaukės veiklos vertinimo normų ribos turėtų būti būdingos ne tik nėštumo trimestrai, bet ir geografiškai apibrėžtos, nusakančios etninius ir jodo vartojimo skirtumus. Pasirodė įrodymų, jog Europos šalyse, kuriose, manyta, jodo stokos nėra, jo vėl pradeda stigti. Be to, moters būklei, nėštumo eigai ir naujagimiui įtakos gali turėti psichologiniai veiksniai, kaip antai: stresas, nerimas, depresija, todėl šio tyrimo metu buvo vertinama motinos skydliaukės funkcijos ir emocinės būklės įtaka naujagimio antropometriniams rodikliams.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti motinos skydliaukės ašies hormonų ir emocinės būklės kitimus nėštumo laikotarpiu, įvertinti naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentraciją trečią dieną po gimimo ir nustatyti jų tarpusavio sąsajas bei įtaką nėštumo baigčiai.

DARBO UŽDAVINIAI

1. Nustatyti kiekvienam nėštumo trimestrai būdingas tirostimuliuojančio hormono bei laisvojo tiroksino normos ribas sveikų nėščių moterų grupėje bei įvertinti autoimuninio proceso įtaką šiems hormonams per visus nėštumo trimestrus.

2. Ištirti jodo nepakankamumą, naudojantis naujagimių tirostimuliuojančio hormono patikros, kaip netiesioginio tyrimo metodo, bei motinos skydliaukės veiklos kitimo tyrimo duomenimis.

3. Įvertinti naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentracijos ryšį su gimdymo baigtimi ir motinos skydliaukės funkcija nėštumo metu.

4. Įvertinti motinos skydliaukės funkcijos, emocinės būklės įtaką naujagimio antropometriniams rodikliams.

IŠVADOS

1. Rekomenduojamos nėščiųjų TSH koncentracijos reikšmės pirmą nėštumo trimestrą yra 0,02–2,72 mIU/l, antrą – 0,22–2,51 mIU/l ir trečią – 0,28–2,36 mIU/l. Rekomenduojamos nėščiųjų FT4 koncentracijos reikšmės pirmą nėštumo trimestrą yra 13,2–23,1 pmol/l, antrą – 11,8–18,5 pmol/l ir trečią – 10,5–18,3 pmol/l. Skydliaukės autoimuninis procesas, kai randama TPO-Ab, motinos TSH koncentraciją padidina visais nėštumo trimestrais, bet neturi įtakos FT4 koncentracijai.

2. Naudojantis naujagimių tirostimuliuojančio hormono patikros, kaip netiesioginio tyrimo metodo, duomenimis, 2,8 proc. naujagimių nustatyta didesnė nei 5 mU/l koncentracija rodo, kad, įgyvendinus visuotinę jodinimo programą Kaune, Lietuvoje, jodo kiekis yra pakankamas. Pakankamą nėščiųjų jodo vartojimą patvirtino nustatytas 19 proc. skirtumas tarp aukščiausios ir žemiausios FT4 koncentracijos.

3. Vyresnis motinos amžius ir didesnis gestacinis amžius yra susiję su didesne naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentracija, bet gimdymo būdas reikšmingos įtakos neturi. Naujagimio tirostimuliuojančio hormono koncentracija trečią parą po gimimo nesusijusi su motinos skydliaukės funkcija ir autoimuniniu procesu.

4. Naujagimio gimimo svoriui ir kūno masės indeksui neigiamą poveikį turi didesnė motinos laisvojo tiroksino koncentracija antrą nėštumo trimestrą, lėtinis psichosocialinis stresas, patirtas trečią nėštumo trimestrą, o teigiamą poveikį – motinos asmenybės bruožas sąmoningumas, depresijos simptomai, nustatyti pirmą nėštumo trimestrą, bei patirtas lėtinis psichosocialinis stresas antrą nėštumo trimestrą.

Įspūdžiai iš X pasaulinio biologinės psichiatrijos kongreso Prahoje

Pasaulinė biologinės psichiatrijos draugijų federacija (ang. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP)), įkurta 1974 m. Argentinoje, Buenos Airėse, šiuo metu yra svarbi tarptautinė organizacija, vienijanti daugiau kaip 60 nacionalinių biologinės psichiatrijos draugijų ir individualių narių, kurie atstovauja daugiau nei 4500 šios srities profesionalų. Kaip viena reikšmingiausių biologinės psichiatrijos organizacijų WFSBP siekia prisidėti prie aukščiausio lygmens švietimo ir mokslo raidos bei informacijos sklaidos biologinės psichiatrijos ir psichofarmakologijos srityje.

Po ypač sėkmingo IX pasaulinio biologinės psichiatrijos kongreso Paryžiuje 2009 m. Praha buvo pasirinkta X pasauliniam kongresui kaip pati tinkamiausia vieta diskutuoti apie biologinės ir molekulinės genetikos pasiekimus, naujų vaistinių preparatų kūrimą remiantis naujomis molekulinėmis koncepcijomis, apie modernių technologijų ir neuromokslo pasiekimus, kurie pakeis bendrą požiūrį ir mūsų suvokimą apie psichikos sutrikimus bei suteiks pacientams viltį pagerinti kasdienio gyvenimo kokybę.

X pasauliniame biologinės psichiatrijos kongrese, vykusiame 2011 m. gegužės 29-birželio 2 d. Prahoje, pristatyta plati mokslinė programa: keturios plenarinės paskaitos, 85 simpoziumai, šeši seminarai, aštuoni diskusijų posėdžiai, 10 mokymo seminarų, kurių metu supažindinta su WFSBP darbo grupių parengtomis įvairių psichikos sutrikimų gydymo rekomendacijomis, 12 atvirų diskusinių užsiėmimų bei keturios premijuotų jaunųjų mokslininkų sesijos. Keturias kongreso dienas vyko stendinių pranešimų pristatymas bei aktyvios diskusijos. Ypač didelį susidomėjimą sukėlė Kongreso plenarinės paskaitos, kuriose pasaulyje žinomi ekspertai pristatė „Blue brain“ projektą, supažindino su naujausiais įrodymais šizofrenijos patofiziologijos ir bipolinės depresijos neurobiologijos srityse, pateikė šiuolaikinę genetinių, molekulinę ir ląstelių psichikos sutrikimų mechanizmų sampratą. Akivaizdūs įrodymai, kad X pasaulinis biologinės psichiatrijos kongresas buvo svarbus šios srities profesionalams, buvo tai, kad 71 šalies dalyviai pateikė savo tyrimo duomenis įvairiais pranešimų formatais. Pristatytos mokslinių darbų santraukos pasižymėjo ypač aukštu moksliniu lygiu, o tai dar kartą patvirtino Pasaulinio biologinės psichiatrijos kongreso reikšmingumą ateities biologinės psichiatrijos raidai.

Lietuvos biologinės psichiatrijos draugija, vienijanti Lietuvos mokslininkus, gydytojus, fiziologus, farmacininkus, biologus bei kitų profesijų specialistus ir studentus, besidominčius biologine psichiatrija bei dirbančius šioje srityje, jau daug metų yra aktyvi WFSBP narė. Šią veiklą ypač skatino Lietuvos biologinės psichiatrijos draugijos prezidentas – LSMU MA Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto direktorius habil. dr. Robertas Bunevičius, kuris 2009m. yra išrinktas Pasaulinės biologinės psichiatrijos draugijų federacijos viceprezidentu.

X pasauliniame biologinės psichiatrijos kongrese habil. dr. Robertas Bunevičius pirmininkavo M.D. Dan Rujesku (Ludwig-Maximilians-universitetas, Miunchenas, Vokietija) plenarinei paskaitai. „Genomikos indėlis į personalizuotą mediciną psichiatrijoje“. Kartu su prof. Leo Sher (Kolumbijos universitetas, JAV), kuris yra ir Lietuvoje leidžiamo žurnalo „Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija“ redaktorius, organizavo ir pirmininkavo simpoziumui „Hormonai



Stendinius pranešimus pristatę Lietuvos atstovai drauge su LBPD prezidentu. Iš kairės į dešinę habil. dr. R.Bunevičius, doktorantė V. Steiblienė ir dr. V. Mockeliūnienė.

ir psichikos sutrikimai“. Be to, habil.dr. R.Bunevičius skaitė paskaitą „Skydliaukės ašis ir psichikos sutrikimai: epidemiologija, klinikiniai simptomai ir molekulinė biologija“. Aktyviu dalyvavimu Kongreso metu pasižymėjo ir kiti LSMU MA Psichofiziologijos ir reabilitacijos instituto mokslininkai ir doktorantai. Vyresnioji mokslo darbuotoja dr. Violeta Mockeliūnienė pristatė pranešimą „Borna ligos viruso (BVD) specifiniai cirkuliuojantys imuniniai kompleksai (CIC) tarp ūminėmis psichozėmis sergančių Lietuvos pacientų“, kuriame pateikė preliminarūs duomenis iš LSMU MA Psichofiziologijos ir reabilitacijos institute vykdomo ir Lietuvos mokslo tarybos remiamo projekto. Jaunesnysis mokslo darbuotojas Adomas Bunevičius pristatė stendinį pranešimą „Sąsajos tarp skydliaukės funkcijos ir delyro po smegenų navikų chirurginio gydymo“. Doktorantė Jūratė Pečeliūnienė dalyvavo atviroje diskusijoje, parengusi pranešimą „Kūno masės indeksas (KMI), suicidinės mintys ir nuotaikos sutikimai tarp pirminės sveikatos priežiūros pacientų“. Doktorantė Vesta Steiblienė pristatė stendinį pranešimą „Quetiapino ir kitų antipsichotikų poveikis skydliaukės ašies funkcijai“, o doktorantė Dalia Stroputė pristatė stendinį pranešimą tema „Saulės šviesa ir sergančiųjų nerimo ir nuotaikos sutrikimais savijauta“.

Kongreso dalyvius draugiškai pasitikusi Čekijos sostinė, vadinama „Auksinė Praha“ – Europos istorijos, kultūros, gilių tradicijų ir gyvybingos aplinkos miestas suteikė ne tik galimybę klausytis aukšto mokslinio lygio paskaitų, dalyvauti seminaruose ir diskusijose, bet artimiau susipažinti ir pabendrauti su kolegomis neformalioje aplinkoje, o plaukiant laivu Moldau upe, grožėtis vakarėjančio miesto panorama.

WFSBP X kongresas pasibaigė, bet organizacija tęsia aktyvią veiklą, jungdama įvairių pasaulio šalių biologinės psichiatrijos draugijas į plačią pasaulinę bendruomenę ir kuria tarptautinį profesionalų tinklą. WFSBP ateities planuose jau XI pasaulinis biologinės psichiatrijos kongresas, kuris vyks 2013 m. liepos 23-27 d. Kyoto mieste Japonijoje.

Parengė Vesta Steiblienė
LSMU MA PRI doktorantė

Acquaintance with external lecturers for 7th Baltic Symposium of Biological Psychiatry

Norbert MÜLLER, Prof. Dr. med. Dipl.-Psych., Hospital for Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University, Nussbaumstr. 7 D 80336 München, Germany



Born in Berlin, after Abitur study of psychology and medicine in Munich (Ph.D., M.D.). Since 1982 training in psychiatry, psychotherapy and neurology at the University Hospital of LMU Munich. Since 1990 senior psychiatrist and consultant, Psychiatric Hospital, LMU Munich. 1993 habilitation in the field of psychoneuroimmunology. Head of the schizophrenia special ward since 1998; Responsible for the new-building and reconstruction of the Kraepelinian Hospital. Since 2000 Professor of Psychiatry. Current affiliation: vice-chair of the hospital and department of Psychiatry and Psychotherapy, LMU Munich. 2003–2006 President of the German Society of Biological Psychiatry, 2007–2010 past-president. Since 2006 Chair of the section ‘Immunology in Psychiatry’ of the ‘World Psychiatric Association’ (WPA). 2008/2009 Member of the scientific and organisation board of the ‘European Psychiatric Association’ (EPA). Member of the executive committee and treasurer ‘World Federation of Societies of Biological Psychiatry’ (WFSBP). Chair of the history committee of the ‘Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum’ (CINP). Mitglied des Steering Committee des, German Endocrine Brain Immune Network’ (GEBIN). Holder of several patents and patent applications.

Current research activities: psychoneuroimmunology, inflammation and depression, movement disorders, pathogenesis and therapy of schizophrenia, psychopharmacology. More than 300 publications in the field. Realization of national and international clinical studies since 1984 as investigator and principal investigator. **Research Awards:** „Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie“ 1997. „Kraepelin Research Award“ 2001. Honorary member of the Columbian Society of Biological Psychiatry.

Hanns LUDWIG, Prof. of Virology, Free University of Berlin, Germany; Email: hanns.ludwig@web.de or hluvir@zedat.fu-berlin.de



Hanns Ludwig studied human medicine and made his diploma in veterinary medicine, followed by a short-term study of biophysics and a doctoral thesis in ethology. In the 1960ies research in hygiene and infectious diseases, University in Giessen (Germany), followed by a 3-year Research Associate activity at Baylor College of Medicine, Houston, Texas (1969 to 1971). Back at the University in Giessen: Research covering herpesviruses and Bornavirus. Habilitation (PhD) in virology “The genetic material of herpesviruses” (1972). Associate Prof. in Giessen (1975). 1978 Full Prof. of Virology at the Free University, founding the first Institute of Virology in Berlin. In 1984 he was offered the chair of virology at the University of Bern (Switzerland), but stayed in Berlin. In the mid 1980ies, twice research visits at the University of Chicago (Prof. Roizman); work on molecular biology of herpesviruses. In Germany serving at the Advisory Board of the German Minister of Health. Membership in the Editorial Board of several international journals. Vice President and President of the Berlin Microbiology Society (oldest Microbiological Society in the world; from 1995–2005). Publication of ca. 220 articles, covering herpesvirus infections in animals and man, and since 1972 Bornavirus (ca. 100 papers), with a strong focus on infection-related disease syndromes in animals, but also in naturally infected horses, cats and humans. 2009 Guest Prof. at Chongqing Medical University China.

Liv Bode, Ph.D., Berlin, Germany; Email: liv.bode@web.de



Born in Berlin, Germany. Study of Biology at the Philipps-University in Marburg, Germany (Diploma, 1975 and Ph.D., 1979; both with excellent honors). Special training in protein biochemistry, laboratory diagnosis of infectious diseases, and parasitology. In 1980 joining the Robert Koch Institute (RKI; Federal Health Research Institute), Berlin, Germany, as permanent research scientist, working in different areas of virology, including assay development, HIV diagnostics, and unconventional agents (Scrapie, CJD). Initiating Borna disease virus (BDV) research at the RKI in 1988, pioneering human infection and mental health-risks, in close collaboration with virologists of the Free University of Berlin. From 1998 to 2005 heading the Bornavirus Research Project (RKI), her group, through multiple interdisciplinary and international collaboration, contributing to top priority findings, altogether promoting the “mood virus hypothesis” in biological psychiatry. Setting up the Bornabiobank (1995-2005), consisting of a database and huge collection of blood samples from patients of longitudinal and cross-sectional clinical and epidemiological studies. Qualification as a university lecturer in virology and infectiology, Free University of Berlin (2000). Visiting guest professorship at the Neuroscience Research Center of the Chongqing Medical University (CQMU), Chongqing, China (since 2009). Founding member of ESME (European Society for ME/CFS, 2009; www.esme-eu.com). Member of the advisory board of international co-editors of APMIS, and associate editor in the editorial board of J. Neurovirol. Current activities at the Department of Epidemiology and Health Reporting (RKI), focusing on a new research project on health determinants of chronic stress in the general population.



Institute of Psychophysiology and Rehabilitation and Clinic of Neurology
of the Lithuanian University of Health Sciences (LUHS)
Lithuanian Society of Biological Psychiatry

7th Baltic Symposium of Biological Psychiatry
NEUROIMMUNOLOGY IN MENTAL DISORDERS

August 26–27, 2011
Hotel “Gabija” Vytauto str.40 / S. Dariaus ir S. Girėno str. 2, Palanga

SCIENTIFIC PROGRAMME

Friday, August 26, 2011

10⁰⁰–13⁰⁰ Jūratė Pečeliūnienė public defence of PhD thesis “Mood, anxiety disorders and suicidal ideation in primary care patients” (Clinic of the PR Institute, Šliūpo str. 7, Palanga, Lithuania)

14⁰⁰–15⁰⁰ Registration of the participants

15⁰⁰–15³⁰ **Opening of the conference.** Robertas Bunevičius (*LUHS, Palanga*)

15³⁰–17¹⁵ **Session I: Immunoendocrinology of mental disorders.**

Chair: Robertas Bunevičius (*LUHS, Palanga*)

15³⁰–16⁰⁰ **Neuroimmunology in schizophrenia.** Norbert Müller (*Ludwig – Maximilians university of Munich, Germany*)

16³⁰–17⁰⁰ **Immunogenetics in psychiatry.** Olya Mikova-Demireva (*Sophia, Bulgaria*)

17⁰⁰–17¹⁵ **Endocrine factors in acute psychosis.** Vesta Steiblienė (*LUHS, Palanga*)

17¹⁵–17⁴⁵ Coffee break

17⁴⁵–19⁰⁰ **Session II: Borna virus infection and mental disorders.**

Chair: Hanns Ludwig (*Free University of Berlin, Germany*)

17⁴⁵–18¹⁵ **Viruses associated with mental disorders, an emphasis on Borna Disease Virus.**

Hanns Ludwig (*Free University of Berlin, Germany*)

18¹⁵–18⁴⁵ **Lessons from human bornavirus infection, evolution and human health.**

Liv Bode* (*Robert Koch institute, Berlin, Germany*).

*the opinion of the speaker does not reflect the institution’s opinion.

18⁴⁵–19⁰⁰ **Borna disease virus infection among in-patients with acute psychosis.**

Violeta Mockeliūnienė (*LUHS, Palanga*).

19³⁰ **Sunset beach party**

Saturday, August 27, 2011

9⁰⁰–11⁰⁰ **Symposium** (In Lithuanian)

WFSBP Guidelines for the treatment of Alzheimer’s disease and other dementias

Chair: Daiva Rastenytė (*LUHS, Kaunas*)

Speakers: Arūnas Germanavičius (*VU, Vilnius*), Vesta Steiblienė (*LUHS, Palanga*),

Kęstutis Petrikonis (*LUHS, Kaunas*)



Organizing Committee:

Robertas Bunevičius (Chairman), Lithuania
Daiva Rastenytė, Lithuania
Violeta Mockeliūnienė, Lithuania
Hanns Ludwig, Germany
Liv Bode, Germany
Norbert Müller, Germany
Olya Mikova-Demireva, Bulgaria
Julius Neverauskas, Lithuania

Secretariat:

Narseta Mickuvienė (Chairman), Lithuania
Vesta Steiblienė, Lithuania
Aurelija Podlipskytė, Lithuania
Reda Repečkaitė, Lithuania
Laima Sapežinskienė, Lithuania
Teresė Kaminskaitė, Lithuania
Žilvinas Kunigėlis, Lithuania
Dalia Stroputė, Lithuania
Gintarė Kazlauskė, Lithuania
Ilona Adinavičienė, Lithuania
Aurika Petraitienė, Lithuania
Nijolė Kažukauskienė, Lithuania