



ALZHEIMERI TÕVE DIAGNOSTIKA JA RAVI

Eesti ravijuhend

RJ-G/23.1

Ravijuhendi töörühma liikmed

Ülla Linnamägi (juht)	Arst-õppejõud neuroloogia erialal, Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik; Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Pille Taba	Neuroloogia professor, Tartu Ülikooli närvikliinik; Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Katrin Gross-Paju	Närvihaguste kliiniku juhataja, Lääne-Tallinna Keskhaigla; dotsent, Tallinna Tehnikaülikool; Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Helgi Kolk	Sisearst-geriaater, Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Gerontoloogia ja Geriatria Assotsiatsioon, Eesti Geriaatrite Selts
Kadri Andresen	Psühhiaater, Kesk-Põhjamaa Keskhaigla psühhiaatrikliinik (Soome); Eesti Psühhiaatrite Selts
Jelena Leibur	Sisearst, EELK Tallinna Diakooniahaigla; Eesti Geriaatrite Selts
Margus Ennok	Neuropsühholoogia teadur, Tartu Ülikooli närvikliinik; Eesti Psühholoogide Liit
Angelika Armolik	Sotsiaalteenistuse juhataja, Otepää Vallavalitsus; Eesti Gerontoloogia- ja Geriatria Assotsiatsioon, Eesti Sotsiaaltöö Assotsiatsioon
Maritta Loog	Perearst, Maritta Loog OÜ; Eesti Perearstide Selts
Helen Lasn	Perearst, Helen Lasn Perearst OÜ; Eesti Perearstide Selts, Tallinna Perearstide Selts
Kristi Tamela	Õde neuroloogia erialal, Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Õdede Liit
Teija Toivari	Õendusjuht, EELK Tallinna Diakooniahaigla; MTÜ Pallium juhatusel liige, Eesti Gerontoloogia ja Geriatria Assotsiatsioon
Mari-Liis Laanetu	Psühhiaater, Põhja-Eesti Regionaalhaigla Psühhiaatrikliinik; Eesti Psühhiaatrite Selts
Äli Roose	Radioloog, ülemarst, Põhja-Eesti Regionaalhaigla radioloogiakeskus; Eesti Radioloogia Ühing
Ivi Normet	Patsiendi esindaja, MTÜ Elu dementsusega
Miret Tuur	Patsiendi esindaja, MTÜ Elu dementsusega
Tiina Unukainen	Ravikvaliteedi talituse peaspetsialist, Eesti Haigekassa

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Ülle Krikmann (juht)	Arst-õppejõud neuroloogia erialal, Tartu Ülikooli närvikliinik; Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Terje Matsalu	Neuroloog, Ida-Tallinna Keskhaigla, Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts, Eesti Farmakoloogia Selts
Siret Oja	Sisearst, Eesti Sisearstide Ühendus, Eesti Nooremartide Ühendus
Anu Varep	Sotsiaaltöötaja, EELK Tallinna Diakooniahaigla; MTÜ Pallium
Piret Väljaots	Rahvatervise spetsialist
Tiina Sats	Eriarstiabi paketi arenduse talituse juht, Eesti Haigekassa
Anneli Truhanov	Ravikvaliteedi talituse spetsialist, Eesti Haigekassa

Soovituslik viitamine: Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi, RJ-G/23.1-2017.

Ravijuhendite nõukoda. 2017.

Otsingusõnad: ravijuhend, Alzheimeri tõbi, Alzheimeri tõve diagnostika, Alzheimeri tõve ravi, dementsus, dementsuse diagnostika, dementsuse ravi

© Eesti Haigekassa 2017
Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee
info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-585-51-9 (peidetud spiraalkõide)

ISBN 978-9949-585-52-6 (pdf)

Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi

Eesti ravijuhend







RJ-G/23.1

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee)


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)

Tõendus- põhisuse määra	Selgitus tõenduspõhisusele
Kõrge	Võib olla väga kindel, et sekkumise tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et sekkumise tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa kindel olla, et sekkumise tegelik mõju on sarnane uuringutes antud hinnangutele, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla, et sekkumise tegelik mõju on sarnane uuringutes antud hinnangutele, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

Tugev soovitus teha 	<p>Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et sekkumisest saadav kasu ületab võimaliku kahju.</p>
Soovitus pigem teha 	<p>Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus - teadusliku tõenduse kvaliteet - patsientide eelistuste varieeruvuse määra - ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha 	<p>Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamik hästi informeeritud patsiente otsustaks kõnealuse sekkumise kasuks.</p> <p>Nõrga soovitus puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest. Arst peab olema kindel, et neid on arvestatud.</p>
Tugev soovitus mitte teha 	<p>Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditega „võib teha, kaaluge tegemist“.</p>

Hea tava suunised

	<p>Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel ja võivad parima ravitulemuse saamisel praktikas abiks olla.</p>
---	---

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	8
Sissejuhatus	10
Ravijuhendi vajadus	10
Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm	11
Peamised soovitusel	12
Alzheimeri tõve diagnoosimine	16
Anamnees, objektiivne uurimine ja sõeluuringud	16
Neurovisualiseerivad uuringud	20
Lisauuringud	21
Alzheimeri tõve ravi	24
Mittefarmakoloogiline ravi	24
Farmakoloogiline ravi	27
Alzheimeri tõvega kaasnevate psüühika- ja käitumishäirete ravi	30
Alzheimeri tõvega haigete kaasuvate haiguste ravi ja palliatiivne ravi	34
Alzheimeri tõve tervishoiukorralduslikud aspektid	35
Alzheimeri tõvega patsientide relva kasutusloa ja juhtimisõiguse piiramine ohutuse tagamiseks	37
Ravijuhendi koostamine	39
Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine	40
Lisa 1. Näidisintervjuu	43
Lisa 2. MMSE punktid dementsuse diagnoosimisel	46
Lisa 3. Diagnostika algoritm	47
Lisa 4. NINDS-ADRDA diagnoosikriteeriumid	48
Lisa 5. Ravi algoritm: kerge ja mõõdukas AT	52
Lisa 6. Ravi algoritm: raske ja mõõdukas AT	52
Lisa 7. SSRI-de soovituslikud annused	54
Lisa 8. SNRI-de soovituslikud annused	55
Lisa 9. Muude antidepressantide soovituslikud annused	56
Lisa 10. Antipsühhootikumide soovituslikud annused	57
Lisa 11. Bensodiasepiinide soovituslikud annused	58
Kasutatud kirjandus	59

Lühendid

AChEI	Atsetüülkoliinesteraasi inhibiitor
ADL	Igapäevatoimingud (ingl <i>activities of daily living</i>)
APA	Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsioon (ingl <i>American Psychiatric Association</i>)
APOE	Apolipoproteiin E4 alleel
AT	Alzheimeri tõbi
CAP	Kliinilise hindamise protokollid (ingl <i>clinical assessment protocols</i>)
CATIE-AD	Antipsühhootiliste ravimite kliiniliste uuringute tõhusus – Alzheimeri tõbi (ingl <i>clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness – Alzheimer's disease</i>)
CJT	Creutzfeldt-Jakobi tõbi
EEG	Elektroentsefalograafia
EFNS	Euroopa Neuroloogide Seltside Föderatsioon (ingl <i>European Federation of the Neurological Societies</i>)
ELISA	Immunofermentsel analüüsil põhinev meetod (ingl <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FDG-PET	Fluorodeoksüglükoosi-positronemissiooni tomograafia (ingl <i>fluorodeoxyglucose-positron emission tomography</i>)
FLAIR	MRT teatud uuringurežiim (ingl <i>fluid-attenuated inversion recovery sequences</i>)
HAART	Antiretroviirusravi (ingl <i>highly active antiretroviral therapy</i>)
HIV	Inimese immuunpuudulikkuse viirus (ingl <i>human immunodeficiency virus</i>)
IADL	Keerukamad, instrumentaalsed igapäevatoimingud (ingl <i>instrumental activities of daily living</i>)
interRAI	Hooldusvajadusega isiku igakülge hindamise meetodika (ingl <i>resident assessment instrument</i>)
KT	Kompuutertomograafia
MMSE	Vaimse seisundi lühiuuring (ingl <i>Mini-Mental State Examination</i>)
MRT	Magnetresonantstomograafia
NIAA	Ameerika Ühendriikide Riiklik Vananemise ja Alzheimeri Tõve Ühenduse töögrupp (ingl <i>National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup</i>)
NICE	Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut (ingl <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)

NINDS-ADRDA	Ameerika Ühendriikide Riiklik Neuroloogiliste ja Suhtlemishäirega Haiguste ning Insuldi ja Alzheimeri tõve ning Selle-sarnaste Haiguste Ühendus (ingl <i>National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>)
PS 1,2	Preseniliin 1, 2
RHK-10	Rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni kümnes versioon
SMD	Standarditud keskmiste erinevus (ingl <i>standardized mean difference</i>)
SNRI	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (ingl <i>serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor</i>)
SPET	Üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia (ingl <i>single photon emission computed tomography</i>)
SSRI	Selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor (ingl <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
TPHA	<i>Treponema pallidum</i> 'i vastaste antikehade hemagglutinatsiooni test (lad/ingl <i>Treponema pallidum haemagglutination assay</i>)
TSH	Türeotropiin ehk kilpnääret stimuleeriv hormoon
UV	Usaldusvahemik (ingl <i>confidence interval</i>)
WHO	Maaailma Terviseorganisatsioon (ingl <i>World Health Organisation</i>)
IV-CCDD	Neljas Kanada dementsuse diagnoosimise ja ravi konsensuskonverentsi dokument (ingl <i>Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia</i>)

Mõisted

Dementsus, dementsussündroom – kroonilise või progresseeruva kuluga sündroom, mille korral on häiritud mitu kõrgemat kortikaalset funktsiooni (sh mälu ja mõtlemine) ning need on väljendunud sellisel määral, mis häirib igapäevaseid toiminguid ja aktiivsust. Kindla diagnoosi panemiseks peavad sümptomid olema kestnud vähemalt kuus kuud. Teadvuse seisund ei tohi olla häiritud (1).

Peamine hooldaja (ingl *primary caregiver*) – patsiendi lähedane või muu patsiendi heaolu eest vastutav inimene.

Psühhosotsiaalsed sekkumised (ingl *psychosocial interventions*) – mittefarmakoloogilise ravi meetodid, mille eesmärk on parandada ja säilitada patsiendi kognitiivset ja sotsiaalset funktsiooni (2).

Kognitiivne stimulatsioon (ingl *cognitive stimulation*) – patsientide kaasamine tegevustesse ja aruteludesse (tavaliselt grupis), et parandada nende kognitiivset võimekust ja sotsiaalset hakkamasaamist. Näiteks muusika- ja kunstiteraapia, aktiivsusteraapia (tants, sport, jne) (3, 4).

Multikomponentne sekkumine (ingl *multicomponent intervention*) – tegevused, mis hõlmavad üheaegselt erinevaid mittefarmakoloogilise ravi meetodeid patsiendi kognitsiooni parandamiseks (5).

Kognitiivne treening (ingl *cognitive training*) – meetod, et parandada teatud standardiseeritud ülesannete komplektiga patsiendi kognitiivseid funktsioone (3, 6).

Kognitiivne rehabilitatsioon (ingl *cognitive rehabilitation*) – taastusravimeetod, mille eesmärk on üksikisiku võimekust arvestades parandada tema igapäevast toimetulekut, tuginedes patsiendi tugevatele külgedele, et leida toimetulekuraskustele sobivamaid kompenseerimisviise (3, 6).

Igapäevatoimingud (ingl *activities of daily living ADL*) – need jaotatakse igapäevasteks põhitegevusteks, näiteks söömine, pesemine, riietumine jne, ja vahendi kasutamist nõudvateks keerukamateks tegevusteks, näiteks toidu valmistamine, koristamine, poes käimine jne (7).

Tegevusteraapia (ingl *occupational therapy*) – ravimeetod patsiendi füüsilise ja igapäevase toimetuleku parandamiseks (8).

Muusikateraapia (ingl *music therapy*) – kognitiivse stimulatsiooni vorm, mis kaasab patsiendi muusikalistesse tegevustesse (laulmine, muusikariista mängimine) ja/või muusika kuulamisse (9).

Validatsioonimeetod (ingl *validation method*) – suhtlusmeetod, mille põhimõte on suhelda patsiendiga selles reaalsuses, mille too on iseenda jaoks loonud ja selle kaudu parandada patsiendi elukvaliteeti (10).

Füüsilise keskkonna kohandamine – ümbritseva ruumi muutmine, et patsiendi toimetulekut parandada ja käitumishäireid vähendada (11).

Sissejuhatus

Ravijuhendi vajadus

Alzheimeri tõve (AT) tüüpi dementsus on kõige sagedasem dementsussündroomi põhjus (üle 60% dementsuse juhtudest) ja sellesse haigestumine suureneb seoses rahvastiku vananemisega (12). Eestis ei ole AT epidemioloogilisi uuringuid läbi viidud, kuid 2012. aasta WHO andmete alusel võib Eestis dementsusega inimesi olla umbes 13 000 ja enam (12,13).

Teadaolevalt ei ole leitud ühtki vahendit haiguse progresseerumise peatamiseks, samuti pole teada ühtki kindlat markerit, mille alusel saajaprotsendilise täpsusega diagnoosi kinnitada. Ainus kindel riskitegur on vanus (14).

AT ei puuduta üksnes haiget ennast, vaid halvendab oluliselt pereliikmete ja hooldajate elukvaliteeti (13). AT-haiged vajavad igapäevases kliinilises tegevuses eri valdkondade spetsialistide abi. Kaasata tuleb nii tervishoiu- kui ka sotsiaalvaldkonna spetsialistid. Selle haigete rühmaga tegelevad perearstid, eriarstid, kliinilised psühholoogid, logopeedid, tegevusterapeutid, õed jne.

Ravijuhend teadvustab dementsusega seotud probleeme ja pakub nende käsitlemiseks teaduspõhiseid lahendusi. Seeläbi on võimalik parandada nii AT-haigete kui ka nende hooldajate ja pereliikmete elukvaliteeti.

Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhend hõlmab Alzheimeri tõve tõenduspõhist diagnoosimist, ravi ja käsitlust Eestis. Ravijuhendi käsitusala piirdub täiskasvanueas tekkinud kognitiivse häirega patsientidega. Käsitusala, sh kliinilised küsimused on kättesaadavad veebilehel www.ravijuhend.ee.










Parimat rahvusvahelist tõenduspõhist diagnoosi ja ravipraktikat arvestav ravijuhend on töövahend kõikidele spetsialistidele, kes puutuvad kokku kognitiivsete häiretega inimestega. Juhend arvestab parimat rahvusvahelist praktikat, Eesti vajadusi ja võimalusi.














Ravijuhend ei käsitle sekundaarseid dementsusi, teiste neuroloogiliste haigustega kaasnevaid dementsusi, psühhootilistest häiretest tingitud kognitiivse funktsiooni häiret ega vaimse arengu mahajäämust. Käsitlemist ei leia alternatiivse meditsiiniga seotud raviviisid ega toidulisandite tarvitamine.












Ravijuhendi soovitusel lähtuvad ilmunud tõenduspõhistest teadusuuringutest, uuringute kohta avaldatud metaanalüüsides, ülevaateartiklitest ja teistes maades väljatöötatud ravijuhenditest.










Ravijuhend ei asenda tervishoiutöötaja vastutust teha õigeid raviotsuseid lähtuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest. Üksikasjalik teave ravijuhendis soovitatud ravimite raviomaduste, kasutamise annuste ja kõrvaltoimete kohta on kättesaadav ravimiregistris (www.ravimiamet.ee).

Peamised soovitused

Soovituse number	Soovituse sõnastus
Alzheimeri tõve diagnoosimine	
Anamnees, objektiivne uurimine ja sõeluuringud	
1	 Dementsussündroomi kahtluse korral koguge põhjalik anamnees nii patsienti kui ka tema hooldajat/lähedasi küsitledes.
2	 Diagnoosimisel tehke üld- ja neuroloogiline läbivaatus ning/või esmane psühhiaatriline hindamine, et välistada kognitsioonihäiret põhjustavad muud haigused.
3	 Kõiki kognitsioonihäire kahtlusega patsiente sõeltestige MMSE testi abil.
4	 Kerge, küsitava või varase algusega dementsusega patsientidele on soovitatav teha neuropsühholoogiline uuring.
5	 Kõikidele dementsussündroomi kahtlusega patsientidele on soovitatav teha diferentsiaaldiagnostikaks ja võimalike kognitiivset funktsiooni halvendavate kaasuvate haigusseisundite tuvastamiseks laboratoorsed vereanalüüsid (hemogramm 5-osalise leukogrammiga, TSH, vitamiin B ₁₂ , foolhape, maksarakkude kahjustuse ja neerufunktsiooni näitajad, kaalium, naatrium ja kaltsium).
6	 Infektsioonist põhjustatud kognitiivse häire kahtluse korral on soovitatav teha süüfilise ja HIV-i ning vajadusel borrelioosi seroloogilised sõeluuringud. Ravimimürgistuse kahtluse korral teha vastavad spetsiifilised uuringud.
Neurovisualiseerivad uuringud	
7	 Kõigile kognitsioonihäirega patsientidele tehke diferentsiaaldiagnostikaks KT- või MRT-uuring. Vastunäidustuste puudumisel eelistage MRT-uuringut KT-uuringule.
8	 Tüüpilise kulu ja progresseerumiskiirusega Alzheimeri tõvega patsientidele ärge tehke korduvaid visualiseerivaid uuringuid.
Lisauuringud	
9	 Haiguse diagnostikaks ei ole soovitatav teha liikvori ja/või EEG rutiinset uurimist.


10		Atüüpilise Alzheimeri tõve ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidele on soovitatav teha liikvori ja/või EEG uuring.
11		APOE genotüüpi rutiinselt ärge määrake.
12		Tüüpilise Alzheimeri tõvega patsientidele ei ole soovitatav teha funktsionaalseid ega molekulaarseid visualiseerivaid uuringuid.
13		Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõve patsientidele tehke diferentsiaal-diagnostilisel eesmärgil FDG-PET-uuring või SPET-perfusiooniuuring.
14		Aju funktsionaalne kuvamine (FDG-PET, SPET) võib olla vajalik neil kognitiivse häirega patsientidel, kel esineb kaasvalt raske psühhiaatriline häire või kellel on kognitsiooni testimine raskendatud.
15		Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõvega patsientidele on lisauuringuna soovitatav teha amüloidvalgu visualiseerimine.
Alzheimeri tõve ravi		
Mittefarmakoloogiline ravi		
16		Kerge ja mõõduka dementsusega patsientidele on soovitatav teha kognitiivsele stimulatsioonile suunatud sekkumisi. Multikomponentne individuaalne lähenemine on tõhusam kui rühmateraapia.
17		Patsientide igapäevase toimetuleku säilitamiseks on soovitatav regulaarne kehaline aktiivsus ja tegevusteraapia.
18		Patsientide elukvaliteedi säilitamiseks on soovitatav kasutada muusikateraapiat.
19		Ohutuse tagamiseks on soovitatav regulaarselt hinnata patsiendi seisundit ning kohandada füüsilist keskkonda.
20		Hooldajate/lähedaste toetamiseks pakkuge mäluhäirega toimetuleku õpetamist patsiendile ja tema lähedastele ning kognitiivkäitumisteraapiat.
21		Hooldajate/lähedaste toetamisel on soovitatav kasutada kogemuspõustamist ja praktilist hoolduskoolitust.
Farmakoloogiline ravi		
22		Kerge dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga, tõstes ravimi annust maksimaalselt talutava annuseni.

23		Mõõduka dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga või memantiiniga, seejärel jätkake nende kombinatsioonraviga.
24		Raske dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi memantiiniga või atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga, seejärel jätkake nende kombinatsioonraviga.
25		Olenemata dementsuse raskusastmest võib atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite kõrvaltoimete mittetalumise korral vahetada ravi memantiini vastu.
26		Ravitulemuse jälgimiseks tuleb sõeluuringutega vähemalt üks kord aastas hinnata kognitiivset võimekust, igapäevategevustega toimetulekut ja psüühikahäireid.
27		Patsiendi olukorrast lähtuvalt otsustage ravi lõpetamine igal üksikjuhul eraldi.
Alzheimeri tõvega kaasnevate psüühika- ja käitumishäirete ravi		
28		Psüühika- ja käitumishäirete ilmnemisel välistage nende tekke võimaliku põhjusena somaatilised haigused, ravimi kõrvaltoime(d) või väliskeskkonnast tingitud tegurid.
29		Psüühika- ja käitumishäirete ravis on soovitatav esmalt rakendada mittefarmakoloogilisi ravimeetodeid.
30		Psüühika- ja käitumishäirete raviks kasutatavatest mittefarmakoloogilistest meetoditest on soovitatav eelistada omastehooldajate ja personali õpetamist, muusikateraapiat ning multisensoorset stimulatsiooni.
31		Farmakoloogilist ravi on soovitatav alustada paralleelselt mittefarmakoloogilise sekkumisega, kui: <ul style="list-style-type: none"> - esineb kliiniliselt oluline depressioon, ilma või koos suitsiidsete mõtetega (eelistada SSRI-sid, SNRI-sid ja mirtasapiini) - esinevad psühhootilised sümptomid, millega kaasneb oht patsiendi või teiste inimeste vigastamisele (esmavalikuna eelistage risperidooni, olansapiini, kvetiapiini) - esineb agiteeritus, millega kaasneb oht patsiendi või teiste inimeste vigastamisele (eelistage atüüpilisi antipsühhootikume; võite kaaluda tsitalopraami kasutamist)
32		Psüühika- ja käitumishäirete ravis on soovitatav eelistada ühte psühhootroopset ravimit korraga.
33		Atüüpiliste antipsühhootikumidega ravi jätkamise vajadust ja ravimite kõrvaltoimeid on soovitatav regulaarselt hinnata (ühe kuni kolme kuu järele).

34		Väljendunud ärevusega patsientidel ja/või enne protseduure on soovitatav lühiajaliselt kasutada bensodiasepiine (eelistada lorasepaami või oksasepaami).
Alzheimeri tõvega patsientide kaasuvate haiguste ja palliatiivne ravi		
35		Kerge ja mõõduka dementsusega patsientidele on soovitatavad elukvaliteeti parandavad raviprotseduurid: nt kae operatsioon, kuuldeaparaat, reieluu proksimaalsete murdude kirurgiline ravi, hambaravi, suuhooldus jm.
36		Palliatiivse ravi osutamisel on soovitatav hinnata patsiendi mitte-verbaalset eneseväljendust.
37		Terminaaelses staadiumis on soovitatav palliatiivse ravi osutamisel kaaluda antibakteriaalse ravi, sondi- ja/või veenisisesse ravi mitte-alustamist ja/või selle lõpetamist.
Alzheimeri tõve tervishoiukorralduslikud aspektid		
38		Dementsussündroomi kahtluse korral on soovitatav patsiendid suunata neuroloogi ja/või psühhiaatri ja/või geriaatri konsultatsioonile.
39		Varase algusega (alla 65 a) dementsuse ning kiire ja/või ebatüüpilise kuluga dementsuse kahtlusega patsiendid on soovitatav suunata spetsialisti juurde kiirkorras (kümne päeva jooksul).
40		Hoolduse korraldamisel on soovitatav pakkuda vajaduspõhist hooldust individuaalse plaani alusel.
Alzheimeri tõvega patsientide relva kasutusloa ja juhtimisõiguse piiramine ohutuse tagamiseks		
41		Kerge dementsussündroomiga Alzheimeri tõvega patsientidele on soovitatav vähemalt üks kord aastas teha ohutuse hindamiseks liikluses ja relva käsitsemisel neuropsühholoogilised testid vastava spetsialisti (neuroloog, psühhiaater, geriaater) otsusel.
42		Mõõduka ja raske dementsussündroomiga Alzheimeri tõvega patsiendi mootorsõiduki juhtimisõiguse ja relva kasutamiseõiguse peatamise algatab raviarst ning teavitab sellest patsienti ja tema lähedasi.


Alzheimeri tõve diagnoosimine

Anamnees, objektiivne uurimine ja sõeluuringud

1		Dementsussündroomi kahtluse korral koguge põhjalik anamnees nii patsienti kui ka tema hooldajat/lähedasi küsitledes.
---	---	--


Alzheimeri tõve (AT) kliinilises diagnostikas on väga oluline anamnees, mis tuleb koguda nii kognitsioonihäirega patsienti kui ka tema hooldajat/lähedasi küsitledes. Anamneesi kogumisel tuleb kindlaks teha, millised kognitiivsed funktsioonid on kahjustatud, milline on sümptomite tekke algusaeg ja arenemise kiirus ning mõju igapäevategevustega toimetulekule. Tähelepanu tuleb pöörata mittekognitiivsetele sümptomitele, kaasuvatele haigustele ja igapäevaselt tarvitatavatele ravimitele (k.a käsimüügiravimid ja ravimtaimed).

Informatsiooni peab koguma patsiendi hariduse ja perekonna kohta (2, 15, 16). Tuleb kirjeldada kodust keskkonda ja tugisüsteeme ning välja selgitada peamine hooldaja (17). Töörühm soovib kognitsiooni- ja psüühika- ning käitumishäireid hinnata arstliku intervjuu abil (vt näidisintervjuu, lisa 1).

2		Diagnoosimisel tehke üld- ja neuroloogiline läbivaatus ning/või esmane psühhiaatriline hindamine, et välistada kognitsioonihäiret põhjustavad muud haigused.
---	---	--

Kõigil patsientidel tuleb hinnata kehalist tervist ja vaimset seisundit. Neuroloogilise läbivaatuse käigus tuleb tähelepanu pöörata võimalikule neuroloogilisele koldeleiuule, mis võib viidata dementsuse põhjuseks olevale aju kahjustuskoldele (nt ajutuumor). Psühhiaatrilise hindamise eesmärk on uurida meeolelu- või ärevushäiret, psühhootilisust ja sõltuvushäiret.

Patsiendi anamnees ja läbivaatus aitavad eristada AT teistest neurodegeneratiivsetest haigustest ja sekundaarsetest dementsustest. Oluline on välistada potentsiaalselt ravitavad dementsussündroomi põhjused (2, 15, 16).

3		Kõiki kognitsioonihäire kahtlusega patsiente sõeltestige MMSE testi abil.
---	---	---


Ainult anamneesile ja kliinilisele uurimisele toetudes võib üle 50%-l kerge kuni mõõduka dementsusega patsientidel AT diagnoosimata jääda (18). Kognitiivne hindamine tuleb kõikidel patsientidel teha standardiseeritult ja tulemuste hindamisel võtta arvesse vanust ning haridustaset. Kognitsiooni hindamiseks

vaadeldakse patsiendi tähelepanuvõimet, lühi- ja kaugmälu, keelelisi võimeid, visuaalruumilisi võimeid, täidesaatvaid funktsioone ja käelisi oskuseid (2, 16). AT diagnoosimiseks peaks häiritud olema vähemalt kaks kognitiivset funktsiooni (19). Kognitsiooni hindamisel on abiks sõeltestid. Need aitavad diagnoosi kinnitada ja leida patsiendid, kes vajaksid täpsemat uurimist neuropsühholoogiliste testidega. Kõige enam uuritud ja kasutatud sõeltest on vaimse seisundi lühiuuring (MMSE – *Mini Mental State Exam*) (15). Töörühm otsustas, et Eestis tuleb sõeltestina eelistada MMSE-d, mida tuleb hinnata kliinilises kontekstis, kuna haridustase, keeleoskus ja seisundist tulenevad piirangud mõjutavad tulemust (nt kuulmis- ja nägemislangus) (15, 17, 20). MMSE otsustuspiir dementsuse diagnoosimisel on 24 (tundlikkus 0,85, spetsiifilisus 0,90) (20). MMSE otsustuspiiri tuleks suurendada pikema haridusteedega ja haritumatel patsientidel 27-ni (15). Dementsuse raskusastmed vastavalt punktiskoorile ning edasise testimise vajadusele ning toimetulekule on toodud lisa 2. MMSE kombineerimine kella joonistamise testiga aitab tõsta diagnoosimise tundlikkust (21). Kognitsiooni tuleks hinnata iga kuue kuu tagant. Juhul, kui tekib järsk kognitsiooni halvenemine, äkilised muutused käitumises jm, siis tuleb kognitsiooni hinnata sagedamini (17).

AT diagnoos on kliiniline ja enamasti võimalik anamneesi, objektiivse leiu ja sõeltestide abiga. Juhul, kui tekivad diagnostilised raskused (kerge dementsus või küsitav dementsussündroom), on soovitatav neuropsühholoogiliste testide tegemine (2, 19, 22, 23). Esmatasandil või patsiendi kognitsioonihäirega esmaselt tegelevale arstile soovitatakse anamneesi ja objektiivse leiu kirjapanemist ning esmase kognitsioonitesti tegemist. Dementsusega tegeleva spetsialisti (geriaater, neuroloog, psühhiaater) roll on dementsuse diagnoosi ja tüübi täpsustamine ning lisauuringute tegemine, vt lisa 3 (5). Diagnoosikriteeriumid on välja toodud lisa 4, need on kohaldatud Ameerika Ühendriikide vananemise ja Alzheimeri ühenduse koostatud ravijuhendist (NIAA) (22).


RHK-10 kodeerimissüsteemi kasutamisel sobivad koodid (24):

- G30 Alzheimeri tõbi
- F00 Dementsus Alzheimeri tõvest
- R41 Tunnetuse ja teadlikkusega seotud muud sümptomid ning tunnused.

4		Kerge, küsitava või varase algusega dementsusega patsientidele on soovitatav teha neuropsühholoogiline uuring.
---	---	--


Neuropsühholoogilisest testimisest on abi kerge kognitiivse häire ja varases staadiumis dementsuse hindamisel, kui sõeltestide tulemused jäävad normi piirsesse, kuid anamneesi põhjal jääb kahtlus kognitiivsele häirele (2).

Töörühma hinnangul ei ole dementsuse raskes staadiumis neuropsühholoogiline testimine näidustatud, kuna testide sooritamine on patsientide jaoks liiga keeruline. MMSE miinimumskoori, alla mille ei ole neuropsühholoogiline uuring patsiendile näidustatud, pole ravijuhendites välja toodud ning see ei ole ka otstarbekas. Näiteks ei pruugi afaasiaga patsientide MMSE skoor peegeldada nende kognitiivse defitsiidi ulatust. Afaasiaga patsientide kognitiivse häire profiili on võimalik neuropsühholoogiliste testide abil täpsustada mitteverbaalseid meetodeid kasutades. Töörühm soovib otsustada patsiendi neuropsühholoogilisele uuringule suunamise konkreetse juhtumi põhisel.

5		Kõikidele dementsussündroomi kahtlusega patsientidele on soovitatav teha diferentsiaaldiagnostikaks ja võimalike kognitiivset funktsiooni halvendavate kaasuvate haigusseisundite tuvastamiseks laboratoorsed vereanalüüsid (hemogramm 5-osalise leukogrammiga, TSH, vitamiin B ₁₂ , foolhape, maksarakkude kahjustuse ja neerufunktsiooni näitajad, kaalium, naatrium ja kaltsium).
---	---	---

Kuigi ei ole tõenduspõhiseid andmeid selle kohta, et kindlatest rutiinsetest laboratoorsetest analüüsides on dementsussündroomi etioloogia uurimisel kasu, soovivad ravijuhendid eksperdiarvamustele tuginedes kõikidel dementsussündroomi kahtlusega patsientidel ülalnimetatud vereanalüüse teha (15, 16, 25). Analüüside eesmärk on kognitsiooni halvendavate kaasuvate haigusseisundite (nt elundipuudulikkus, infektsioon) ning potentsiaalselt ravitava kognitiivse häire põhjuse tuvastamine (16). B₁₂-hüpvitaminoosist ja hüpotüreoosist põhjustatud dementsuse juhud on harvad, kuid need haigusseisundid on eakate seas sagedased. On leitud, et dementsusega patsientidel on B₁₂-vitamiini sisaldus vereseerumis väiksem ja kognitiivne häire väljendunum võrreldes nendega, kel vitamiini B₁₂ sisaldus vereseerumis on referentsväärtuste piires. Enamikul väljendunud hüpotüreoosiga inimestel ei esine dementsust, kuid on kirjeldatud üksikuid vastupidiseid juhtumeid. Sel juhul võib hüpotüreoosi ravi kas osaliselt või täielikult kognitiivset võimekust taastada (25).

39 uuringul põhinev metaanalüüs (n = 7042) uuris potentsiaalselt ravitavate dementsuste esinemissagedust ja ravi tõhusust kognitiivsele funktsioonile võrreldes samalaadse 1982. aastal tehtud metaanalüüsiga. Leiti, et potentsiaalselt ravitavate dementsuste osakaal on vähenenud (13% vs. 9%). Ravi järgselt oli aasta möödudes kognitiivne defitsiit täielikult taandunud 0,3% ning osaliselt 0,3% patsientidest. Suurema tõenäosusega on kognitiivne defitsiit ravitav noorematel inimestel (20–60 a), kellel on anamnees pigem lühike (alla kahe aasta) (26).

6		Infektsioonist põhjustatud kognitiivse häire kahtluse korral on soovitatav teha süüfilise ja HIV-i ning vajadusel borrelioosi seroloogilised sõeluuringud. Ravimimürgistuse kahtluse korral teha vastavad spetsiifilised uuringud.
---	---	--


Neurosüüfilisest põhjustatud dementsuse juhte on vähe kirjeldatud. Töörühm soovib kliinilisele kogemusele toetudes kahtluse korral teha esmalt süüfilise treponemaalne sõeluuring seerumist: määrata *T. pallidum* 'i antikehad. Sõeluuringus on koos IgG ja IgM antikehad. Positiivse analüüsi tulemuse korral määratakse kinnitaval uuringul IgG ja IgM eraldi ja kinnitatakse immunoblot- või ELISA uuringuga. Neurosüüfilise diagnoosimiseks on vaja määrata liikvorist *T. pallidum* 'i vastased antikehad ning antikehade indeks, mille otsustuspiir on $< 1,5$ ja/või TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*) indeks, mille otsustuspiir on > 70 (27).

HIV-positiivsetel inimestel, eriti suure aktiivsusega antiretroviraalset ravi (HAART) mittesaavatel patsientidel, võib kujuneda kognitiivne häire. Selle raskusaste võib varieeruda kergest kognitiivsest häirest sügava dementsuseni (28). Kuna Eestis on HIV levinud, soovib töörühm kognitiivse häirega inimesel, kelle puhul jääb kahtlus omandatud immuunpuudulikkusele, teha seerumist HIV-i sõeluuring.

Neuroborrelioosist põhjustatud dementsust esineb väga harva. Ravijuhendid ning töörühm soovivad kliinilise kahtluse korral riskipiirkondades elavatel patsientidel määrata esmalt seerumist *B. burgdorferi* IgM ja IgG, positiivse vastuse korral koos kinnitava immunoblot-uuringuga. Neuroborrelioosi diagnoosimiseks ei ole spetsiifiliste antikehade leid liikvoris piisav ja kasutada tuleb mikroorganismispetsiifiliste antikehade indeksit, mille $> 1,5$ väärtuse korral on neuroborrelioosi diagnoos tõenäolisem (28).

2014. aastal läbi viidud prospektiivse kliinilise uuringu eesmärk oli kirjeldada dementsussündroomiga patsiente, kes põdesid neuroborrelioosi. Uuringus osales 1594 dementsusega patsienti, kellest 20-l (1,25%) tuvastati neuroborrelioosi kinnitav positiivne intratekaalne borreeliavastase antikeha indeks. Neid patsiente raviti antibiootikumidega. Pärast ravikuuri stabiliseerus või paranes vähesel määral seitsme (0,44%) patsiendi kognitiivne seisund. 13 patsiendil (0,81%) kognitiivne häire progresseerus vaatamata antibiootikumikuurile. Neil diagnoositi täpsustavate uuringute abil erinevaid neurodegeneratiivseid dementsuseid nagu näiteks Alzheimeri tõbi, Lewy kehakeste haigus, frontotemporaalne dementsus ning vaskulaarne dementsus (29).

Neurovisualiseerivad uuringud

7		Kõigile kognitsioonihäirega patsientidele tehke diferentsiaaldiagnostikaks KT- või MRT-uuring. Vastunäidustuste puudumisel eelistage MRT-uuringut KT-uuringule.
---	---	---

Euroopa Neuroloogide Seltside Föderatsiooni (EFNS) ja Ühendkuningriigi (NICE) ravijuhendite soovitude aluseks olnud tõendusmaterjali kohaselt on soovitatav kõigil dementsussündroomiga patsientidel, kellel kahtlustatakse AT-d, vähemalt üks kord teha aju visualiseeriv kompuutertomograafiline (KT) või magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring (2, 15).

Neurovisualiseerivad uuringud aitavad välistada potentsiaalselt ravitavaid dementsusi ja kinnitada AT diagnoosi (15, 30). Kanada ravijuhendite alusel ei ole vaja uurida kõiki kognitsioonihäirega patsiente, vaid uuring tuleks teha kindlatel kliinilistel näidustustel (19, 30). Eriti oluline on uuring sellisel juhul, kui sümptomid on alanud vähem kui aasta tagasi, sümptomid avalduvad enne 65. eluaastat, kognitsiooni halvenemine toimub kiiresti (ühe-kahe kuuga) ja esinevad viited võimalikule ajuveresoonkonna haigusele või neuroloogilisele koldeleiuule (16, 30). Ka ebaselgetel juhtudel ning kombineeritud dementsuste korral soovitatakse aju kuvamisuuringut (31).


Töörühm otsustas tuginedes tõendusmaterjalile konsensuslikult, et kõigil dementsussündroomiga patsientidel tuleks vähemalt üks kord haiguse jooksul teha aju kuvamisuuring.

Eelistada tuleks MRT-uuringut, kuna see on tundlikum vaskulaarsete muutuste ja teiste haiguste suhtes: näiteks hulgiskleroos, progresseeruv supranukleaarne paralüüs, prioonhaigused, multisüsteemne atroofia, frontotemporaalne dementsus ja kortikobasaalne degeneratsioon (2, 15, 16). MRT-uuringu protokollis peaks olema vähemalt koronaarne T1 ja aksiaalne T2 kujutis, soovitav on kasutada FLAIR-režiimi. Kontrastaine kasutamine ei ole vajalik. AT diagnostikas on MRT-uuringul oluline hinnata üldist ja temporaalsagara mediaalse osa atroofiat koronaarsel kujutisel (hipokampus ja parahipokampus), mis aitab jälgida haiguse progresseerumist. (15, 31). MRT on tundlikum väikeste koeliste muutuste osas ja harvaesinevate haiguste välistamisel (31, 32). KT-uuring on eelistatud patsientidel, kellel esineb klaustrofoobia ja võimetus pikema aja vältel liikumatult lamada.

8		Tüüpilise kulu ja progresseerumiskiirusega Alzheimeri tõvega patsientidele ärge tehke korduvaid visualiseerivaid uuringuid.
---	---	---


Tüüpilise kliinilise kulu korral ei ole korduvad uuringud vajalikud, kuna need pole kulutõhusad (16, 33). Töörühm otsustas, et korduvad kuvamisuuringud ei ole AT-patsiendi haiguskulu jälgimiseks kulutõhusad ega mõjuta raviotsuseid.

Lisauuringud

9		Haiguse diagnostikaks ei ole soovitatav teha liikvori ja/või EEG rutiinset uurimist.
---	---	--

AT diagnoos tugineb peamiselt kliinilisel leiul. Liikvorianalüüsi ega EEG-d (elektroentsefalograafia) ei ole vaja rutiinselt teha (2, 15, 16, 22, 30).

Cochrane'i metaanalüüsis vaadeldi 14 uuringut, kus määrati liikvori beeta-amüloidi ($A\beta_{42}$) sisaldust. Mediaanväärtused: spetsiifilisus 64%, tundlikkus 81% (95% usaldusvahemik (uv) 0,72–0,87). Uuringust selgub, et liikvori beeta-amüloidi määramisel on väike diagnostiline kasu ja väga väike kliiniline väärtus, mistõttu seda ei soovitata rutiinselt teha (34).


10		Atüüpilise Alzheimeri tõve ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidele on soovitatav teha liikvori ja/või EEG uuring.
----	---	---

Lisauuringud on näidustatud juhtudel, kui haiguse kliiniline kulg on atüüpiline ja kiiresti progresseeruv (2, 15). Liikvorist määratavatest biomarkeritest on enim uuritud tauvalku ja peptiidi $A\beta_{42}$. Diagnoosi toetavad $A\beta_{42}$ peptiidi sisalduse vähenemine, kogu tauvalgu ja fosforüülitud tauvalgu sisalduse suurenemine (35, 36). Liikvorit tuleb kindlasti uurida juhul, kui kahtlustatakse vaskuliiti, põletikulist, hematoloogilist, demüeliniseerivat haigust või Creutzfeldt-Jakobi tõbe (CJT).


EEG-s esinevad AT korral mittespetsiifilised muutused. Noorematel AT-haigetel on muutused enam väljendunud. EEG võib olla informatiivne nii AT, Lewy kehakeste haiguse ja frontotemporaalse dementsuse, CJT, toksilis-metaboolse häire kui ka epileptilise amneesia eristamisel. (2, 15, 37).

11		APOE genotüüpi rutiinselt ärge määrake.
----	---	---


Apolipoproteiini E 4. alleeli kandlus (APOE), preseniliin 1 (PS1) ja preseniliin 2 (PS2) geenmutatsioonid on vaid umbes 50% juhtudest perekondliku varase algusega AT põhjuseks. Umbes 13%-l varase algusega AT-haigetel on kindlaks tehtav selge autosomaal-dominantne pärilikkus. APOE genotüüp on seotud hilise algusega AT-ga, kuid see ei pruugi tingimata tähendada haiguse avaldumist. APOE genotüübi rutiinne testimine ei ole soovitatav, kuna nimetatud geenialleeli kandlust võib esineda ka tervetel inimestel (15, 16, 38, 39).

12		Tüüpilise Alzheimeri tõvega patsientidele ei ole soovitatav teha funktsionaalseid ega molekulaarseid visualiseerivaid uuringuid.
----	---	--


Kliiniliselt tüüpilise AT-ga patsiendil esineb SPET- (üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia) ja FDG-PET-uuringul (fluorodeoksüglükoosi-positronemissiooni tomograafia) iseloomulik leid; tulemus on suure tõenäosusega teada ega anna patsiendi käsitluse seisukohalt olulist informatsiooni (40).

13		Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõve patsientidele tehke diferentsiaal-diagnostilisel eesmärgil FDG-PET-uuring või SPET-perfusiooniuring.
----	---	--

AT korral kujuneb juba haiguse varases staadiumis FDG-PET-uuringul ja SPET-perfusiooniuringul visualiseeritav iseloomulik leid: FDG-PET- uuringul ilmneb glükoosi metabolismi vähenemine kiiru- ja oimusagarates, *gyrus cinguli's* ning *precuneus*'is. Seejuures on suhteliselt hästi säilinud primaarne sensomotoorne ning nägemiskoor, basaaltuumad ning väikeaju; SPET-perfusiooniuringul on näha hüpoperfusiooni oimu- ja kiirusagaras. Seetõttu on võimalik atüüpilise kliinilise leiuga patsientide seas eristada FDG-PET- või SPET-perfusiooniuringu abil AT-ga patsiente frontotemporaalse dementsusega patsientidest (tundlikkus 71%, spetsiifilisus 78%). Viimati nimetatutele on iseloomulik domineerivalt frontaalne hüpometabolism/-perfusioon (40, 41). On leitud, et vara alanud dementsusega patsientide seast eristab FDG-PET-uuring AT-ga patsiente üle 95%- lise spetsiifilisusega (39, 40). SPET-perfusiooniuring on AT-ga patsientide eristamisel teiste dementsete seast kliinilistest kriteeriumitest spetsiifilisem (vastavalt 91% ja 70%) (42).

14		Aju funktsionaalne kuvamine (FDG-PET, SPET) võib olla vajalik neil kognitiivse häirega patsientidel, kel esineb kaasvalt raske psühhiaatriline häire või kellel on kognitsiooni testimine raskendatud.
----	---	--

Kui kognitiivse häirega patsiendile ei ole võimalik kaasuva raske psühhiaatrilise haiguse tõttu neuropsühholoogilist hindamist teha, soovib töörühm hea tava suunisena teha diferentsiaaldiagnostilisel eesmärgil FDG-PET-uuringu või SPET-perfusiooniuringu. Samuti võiks aju funktsionaalne kuvamine olla näidustatud, kui kognitsiooni testimine on muul põhjusel oluliselt raskendatud (41). Selline olukord võib näiteks olla juhul, kui patsient on kurtum, raske sensomotoorse afaasiaga või kui esineb diagnostikat ning koostööd komplitseeriv keelebarjäär.

15		Atüüpilise kuluga Alzheimeri tõvega patsientidele on lisauuringuna soovitatav teha amüloidvalgu visualiseerimine.
----	---	---


Töörühm otsustas, et amüloidvalgu visualiseerimine on lisauuringuna näidustatud ebaselge etioloogiaga, atüüpilistel (sh varase algusega) ja/või kiiresti progresseeruva dementsusega patsientidel, kellel FDG-PET-uuringu või SPET-perfusiooniuringu abil dementsuse patoloogia ei selgu. Samad seisukohad on 2013. aastal eksperdiarvamusena avaldanud Amyloid Imaging Task Force, The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging ja The Alzheimer's Association (41).

Alzheimeri tõve ravi

Mittefarmakoloogiline ravi

Ameerika Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (APA) 2014. aasta AT ravijuhendi järgi jaotatakse mittefarmakoloogiline ravi neljaks. Eristatakse käitumisele, emotsioonidele, kognitsioonile ja stimulatsioonile orienteeritud psühhosotsiaalseid sekkumisi. Mittefarmakoloogiliste ravimeetodite eesmärk on patsiendi elukvaliteedi, kognitsiooni ja igapäevaste toimingutega hakkamasaamise parandamine ning käitumishäirete vähendamine (2, 16).


Dementsusega patsientide mittefarmakoloogilist ravi on palju uuritud, kuid hea kvaliteediga tõendusmaterjali ei ole. Selle põhjus on uuringurühmade väiksus ja erinevad uuringuprotokollid. Tihti on kaasatud vaid kerge või mõõduka dementsusega patsiendid ja sama uuringu piires vaadeldakse mitut ravivormi korraga, mis teeb konkreetse sekkumise tõhususe hindamise raskeks. Kuna kõrvaltoimete risk on väike või olematu ja patsiendid osalevad mittefarmakoloogilise ravi tegevustes tavaliselt hea meelega, siis on mittefarmakoloogiline ravi näidustatud kõigile AT-haigetele (5, 16).

16		Kerge ja mõõduka dementsusega patsientidele on soovitatav teha kognitiivsele stimulatsioonile suunatud sekkumisi. Multikomponentne individuaalne lähenemine on tõhusam kui rühmateraapia.
----	---	---


Kognitiivset stimulatsiooni defineeritakse kui patsientide kaasamist erinevatesse tegevustesse ja aruteludesse, eesmärgiga parandada kognitsiooni ja suhtlemist (3). Kognitiivse stimulatsioonina kasutatakse näiteks mängude mängimist, lemmikloomadega tegelemist, kunsti-, muusikateraapiat, aktiivset liikumist, aiandusega tegelemist, kõõgitoiminguid, nt küpsetamist jms (3, 16).

Kolmes süstemaatilises ülevaates leiti, et kerge ja mõõduka dementsusega patsientide puhul võib kognitiivsel stimulatsioonil olla positiivne toime kognitsioonile ja elukvaliteedile (3–5). Aguirre'i ja kaasautorite süstemaatiline ülevaade põhineb 14 uuringul, millesse oli kaasatud 657 kerge kuni mõõduka dementsusega patsienti, kellest 377 said ravi ja 281 patsienti oli kontrollgrupis. Kognitiivset funktsiooni hinnati MMSE ja teiste kognitiivset funktsiooni hindavate skaaladega. Kognitiivne stimulatsioon parandas kognitiivset funktsiooni võrreldes kontrollgrupiga, üldine standarditud keskmiste erinevus (SMD) oli 0,41 (95% uv 0,25–0,57). (3). Kognitiivne stimulatsioon koos farmakoloogilise raviga võib osutada tõhusamaks kui ainult farmakoteraapia (5, 17, 42). Individuaalne lähenemine võib olla tõhusam kui rühmateraapia, kuigi see uuringutulemus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,129$) (44).

2014. aastal uuendatud NICE'i dementsuse ravijuhendis tuuakse välja, et kõik kerge kuni mõõduka dementsusega patsiendid peaks osalema kognitiivset stimuleerivas tegevuses, kuna see võib aidata kognitsiooni säilitada (2).

17		Patsientide igapäevase toimetuleku säilitamiseks on soovitatav regulaarne keheline aktiivsus ja tegevusteraapia.
----	---	--

Tõendust on leidnud, et tegevusteraapia ja mõõdukas keheline aktiivsus säilitab AT-haigete võimekuse ja lükkab edasi hooldusasutuses viibimise vajadust. Uuringud on tehtud enamasti kerge ja mõõduka dementsusega haigetel ning tulemused ei ole alati üle kantavad raske dementsusega haigetele (8, 15, 44, 45). Mitmekesine keheline aktiivsus parandab kõnnikiirust, vastupidavust, lihasjõudu ja tasakaalu, ning see võimaldab igapäevategevustega paremini hakkama saada (7, 46). Cochrane'i süstemaatilises ülevaates ei leitud kehalise aktiivsuse positiivset toimet kognitsioonile (48). Blankevoort'i ja kaasautorite süstemaatilises ülevaates soovitatakse kõigile dementsetele patsientidele aeroobset füüsilist treeningut vähemalt kolm korda nädalas, 45–60 minutit järjest(7).

18		Patsientide elukvaliteedi säilitamiseks on soovitatav kasutada muusikateraapiat.
----	---	--

Muusikateraapia on kognitiivse stimulatsiooni vorm, kus patsient kaasatakse muusikalisse tegevusse nii aktiivselt osaledes kui ka kuulajana. Patsiendile tuttav muusika kutsub esile emotsioone ja mälestusi (49). Muusikateraapial on metaanalüüside alusel leitud lühiajaline positiivne toime meeleolule ja elukvaliteedile, kuid mitte kognitsioonile (5, 9).

Validatsioon ja muud suhtlemismeetodid

Alzheimeri tõvega haigetele kasutatakse ka validatsiooni, tegelikkusesse suunamist (*reality orientation*), mälestusi äratavat teraapiat (*reminescence*), stimuleeritud kohalolu teraapiat (*stimulated presence therapy*). Validatsioonimeetod on patsiendiga suhtlemise viis, mille põhimõte on patsiendi loodud reaalsuse aksepteerimine. On uuritud ka validatsioonimeetodi efektiivsust kognitsioonile, kuid Cochrane'i metaanalüüsi ja ravijuhendite alusel pole meetodi efektiivsus piisava tõendus põhise puudumise tõttu tõestatud. Igapäevases praktikas kasutatakse validatsiooni patsiendi elukvaliteeti parandamiseks (5, 10, 16, 49).

19

Ohutuse tagamiseks on soovitatav regulaarselt hinnata patsiendi seisundit ning kohandada füüsilist keskkonda.

Haiguse arenedes väheneb patsientide orientatsiooni- ja toimetulekuvõime. Füüsilise keskkonna kohandamist (nt hooldusasutustes koduse atmosfääri loomine, väljapääsude varjamine, siltide asetamine esemetele või ustele) on vähe uuritud ja tõenduspõhisus on tagasihoidlik või puudub. Keskkonna kohandamine võib vähendada dementsusega patsientide ärevust ja agiteeritust, kuid statistiliselt olulist seost ei ole leitud (11). Töörühm soovib haige seisundit regulaarselt hinnata ja juhtumipõhiselt teha muudatusi ohutuse paremaks tagamiseks.

20

Hooldajate/lähedaste toetamiseks pakkuge mäluhäirega toimetuleku õpetamist patsiendile ja tema lähedastele ning kognitiivkäitumisteraapiat.

Alzheimeri tõvega patsiendile ja tema lähedastele soovitatakse anda põhjalikku infot haigusest ning õpetada lähedasi haiguse sümptomitega toime tulema. See aitab parandada patsiendi ja lähedaste elukvaliteeti, vähendab nende depressiooni ja koormatust ning lükkab edasi patsiendi hooldusasutusse suunamist (50, 51).

Eestis võivad kognitiivkäitumisteraapiat läbi viia koolitatud spetsialistid (psühholoogid, psühhiaatrid). Mäluhäirega toimetuleku õpetamist haigele ja tema lähedastele saavad läbi viia kogemusnõustajad, sotsiaaltöötajad, tervishoiutöötajatest arstid, õed, tegevusterapeutid, logopeedid jt.

21

Hooldajate/lähedaste toetamisel on soovitatav kasutada kogemusnõustamist ja praktilist hoolduskoolitust.

Ravijuhendites soovitatakse lähedastele/hooldajatele tugigruppides osalemist, kuna need võivad lähedase elukvaliteeti parandada (15, 17, 49). Sotsiaalne toetus suurendab lähedaste/hooldajate heaolu (52). Osa uuringutest ja ravijuhenditest soovivad praktiliste hooldamisoskuste õpetamist lähedastele, kuigi on vähe andmeid selle mõju kohta lähedaste depressioonile ja koormatusele (15, 17, 49). Eelistatud on sekkumised, mis keskenduvad kindlale probleemile/sümptomile ning selle lahendamisele (52, 53).

Farmakoloogiline ravi

22



Kerge dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga, tõstes ravimi annust maksimaalselt talutava annuseni.

Kaasaegne AT farmakoteraapia baseerub atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite (AChEI) (donepesiil, rivastigmiin, galantamiin) ja N-metüül-D-aspartaat retseptori antagonist memantiini kasutamisel.

AChEI kasutamist on soovitatud mitmes ravijuhendis (15, 17, 19). Ravijuhendite soovitusel põhinevad paljudel juhulikustatud kontrolluuringutel ja on avaldatud metaanalüüside alusel näidustatud nii kerge kui ka mõõduka AT korral. 2014. aastal avaldatud uuendatud APA ja Kanada (IV-CCDD) ravijuhendites soovitatakse AChEI-ga ravida ka raske AT. Cochrane'i ülevaates on omavahel võrreldud ülalnimetatud eri tüüpi AChEI-de tõhusust ning olulist erinevust ei ole leitud (55). Uuringute alusel on AChEI kasutamisel leitud statistiliselt oluline kognitsiooni ja üldise toimetuleku paranemine, kuid paranemise muutus on olnud väike. Raske AT ravi kohta AChEI-dega on avaldatud kaks uuringut (56, 57). Mõlema uuringu tulemustes on leitud, et kognitsioon paraneb, kuid see mõju on olnud väike.


24 nädalat kestnud uuringus osales 290 mõõduka ja raske dementsussündroomiga AT-ga patsienti (MMSE 5–17/30), kellest 144 oli ravi- ja 146 platseebogrupis. Ravigrupis anti patsientidele 28 päeva jooksul 5 mg donepesiili, seejärel jätkati 10 mg annusega. Esmane tulemusnäitaja oli standardiseeritud kliinilise intervjuu põhjal saadud skoor (ingl Clinician's Interview-Based Impression of Change with caregiver input, CIBIC+). Leiti, et ravigrupis oli nimetatud skoor kõikidel visiitidel kõrgem ($p < 0,001$) (56).


Teises, kuus kuud kestnud uuringus osales 248 raske AT-ga patsienti (MMSE 1–10/30). Ravigrupis ($n = 128$) manustati patsientidele 30 päeva jooksul 5 mg donepesiili, seejärel 10 mg päevas. Esmane tulemusnäitaja oli kahe küsimustiku (Severe Impairment Battery (SIB); modifitseeritud Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living inventory for severe Alzheimer's Disease, ADSC-ADL-severe) tulemuste muutus võrreldes esmahindamisega. Leiti, et donepesiilravi grupis paranes SIB skoor ja halvenes ADSC-ADL-severe skoor kuue kuu jooksul vähem kui kontrollgrupis (vähimruutude keskmine erinevus 5,7; 95% uv 1,5 kuni 9,8; $p = 0,008$ vs. vastavalt 1,7; 95% uv 0,2 kuni 3,2; $p = 0,03$) (57).

Deardorff'i ja kaasautorite ülevaateartiklis soovitatakse ravida haigeid AChEI-ga kuni terminaalse staadiumini, mil on vajalik erihooldus (58).

AChEI kasutamisel tuleb regulaarselt hinnata ravimi kõrvaltoimeid (kolme kuni kuuekuulise intervalliga). Metaanalüüside andmetel on sagedasemad kõrvaltoimed iiveldus (19%), oksendamine (13%), kõhulahtisus (11%), pearinglus (10%), kaalulangus (9%) (58, 59). Randomiseeritud kontrolluuringute metaanalüüsis leiti, et AChEI kasutamine oli seotud sagedasemate süngoopidega, mis võib olla seotud südame vatsakeste elektrilise süstoli pikenedamisega ja bradükardiaga (19, 57).

Töörühm leidis konsensuslikult, et kerge ja mõõduka AT puhul on näidustatud ravi AChEI-ga, mõõduka ja raske AT puhul rakendada kombinatsioonravi memantiiniga.

23		Mõõduka dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga või memantiiniga, seejärel jätkake nende kombinatsioonraviga.
----	---	---


24		Raske dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi memantiiniga või atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga, seejärel jätkake nende kombinatsioonraviga.
----	---	---

Juhuslikustatud kontrolluuringute alusel on kombinatsioonravi memantiini ja atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoritega mõõduka ja raske AT-ga haigetel põhjendatud. Kombinatsioonravi on mõistlik, kuna põhineb kahe ravimi erinevatel toimemehhanismidel, kuid selle selge kasu on siiski vähe tõendatud (30).


Matsunaga ja kaasautorid on memantiini kasutamise kohta avaldanud metaanalüüsi, kus on analüüsitud üheksat juhuslikustatud kontrolluuringut (n = 2433). Kõigis uuringutes leiti, et monoterapia memantiiniga parandab kognitiivset funktsiooni (kasutatud MMSE ja kognitiivse hinnangu teste Severe Impairment Battery komplektist, standarditud keskmisi väärtusi -0,27, 95% uv -0,39 kuni -0,14, p = 0,0001). Kuues juhuslikustatud kontrolluuringus on osalenud raske dementsussündroomiga AT-haiged koos mõõduka dementsussündroomiga haigetega (MMSE 4–20). Analüüsis ei ole eraldi raske dementsussündroomiga AT ravitulemusi välja toodud, kuid kui uuringuid võrrelda, siis üldine kognitiivne funktsioon (kasutatud on MMSE ja kognitiivse hinnangu teste Severe Impairment Battery komplektist) paranes memantiini kasutajatel võrreldes platseeboga, standarditud keskmine oli < -0,5 ja riskide suhe oli positiivne < 1. Kokkuvõtvalt võib ütelda, et uuritud haigetel saavutati ravimi kasutamisega positiivne mõju. Uurijad tõdevad, et mõju suurus on väike ja ravi kliiniline kasu on täpselt teadmata (60).

2015. aastal on EFNS kombinatsioonravi kasutamiseks soovitus andnud, soovitus on nimetatud nõrgaks kognitsiooni parandamise osas ja tugevaks käitumishäirete parandamise osas (61).

Farmakoloogilise ravi jälgimiseks on välja töötatud algoritmid, vt lisa 5 ja 6.


25		Olenemata dementsuse raskusastmest võib atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorite kõrvaltoimete mittetalumise korral vahetada ravi memantiini vastu.
----	---	--

Soovitus on antud tööühma hea tava suunisenä. Tõendusühist materjali ravimite vahetamise kohta ei ole.

26		Ravitulemuse jälgimiseks tuleb sõeluuringutega vähemalt üks kord aastas hinnata kognitiivset võimekust, igapäevategevustega toimetulekut ja psüühikahäireid.
----	---	--

Iga dementsussündroomiga patsiendi seisundit tuleb regulaarselt hinnata, olenemata sellest, kas ta saab spetsiifilist ravi või mitte. See võimaldab jälgida haiguse kulgu ning farmakoloogilise või mittefarmakoloogilise ravi vajadust. Kõige sagedamini soovitatakse seisundit hinnata 6–12-kuise intervalliga (17, 45, 61). Kognitiivset võimekust soovitatakse testida MMSE abil (62).


Tööühm leidis konsensuslikult võttes arvesse teiste maade ravijuhendite tõendusmaterjali, et ravitulemuse jälgimiseks tuleb patsienti hinnata vähemalt üks kord aastas.

27		Patsiendi olukorrast lähtuvalt otsustage ravi lõpetamine igal üksikjuhul eraldi.
----	---	--


Kindlaid kriteeriume spetsiifilise farmakoloogilise ravi lõpetamiseks uuringutest ja ravijuhenditest ei leitud. Tuuakse välja, et farmakoloogilise ravi lõpetamine otsustatakse igal üksikjuhul eraldi patsiendi olukorrast lähtuvalt. (45, 50). Rõhutatatakse, et otsuse tegemisel on oluline teavitada kõiki osapooli ravi jätkamise ja lõpetamisega seotud kasudest ning riskidest (63). Ravi lõpetamisel on oluline patsiendi ja/või tema seadusliku esindaja otsus (19, 45, 62–64). Kognitsiooni mõjutava farmakoloogilise ravi jätkamise ja/või lõpetamise otsus ei tohiks põhineda ainult MMSE skooril (45, 62) või patsiendi paigutamisel hooldusasutusse (62, 65). Tööühm leidis, et ravi lõpetamist tuleb kaaluda:

- kui patsient ja/või tema seaduslik esindaja otsustab ravi lõpetada
- kui patsient keeldub ravimitest või ei ole võimalik tagada raviskeemi järgimist
- kui patsiendil on kaasuvad haigused, mis muudavad ravimite edasise kasutamise riskantseks või asjatuks, nt terminaalset haige
- kui dementsus progresseerub tasemele, kus ravi jätkamisest ei ole enam kliiniliselt olulist kasu või see põhjustab haigele vaevusi.

Alzheimeri tõvega kaasnevate psüühika- ja käitumishäirete ravi


28		Psüühika- ja käitumishäirete ilmnemisel välistage nende tekke võimaliku põhjusena somaatilised haigused, ravimi kõrvaltoime(d) või väliskeskkonnast tingitud tegurid.
----	---	---

AT-haigetel esineb sageli psüühika- ja käitumishäireid. Patsientidel võib ilmned depressiooni, agressiivsust, agiteeritust, apaatsust ja psühhoosi/deliiriumi. Psüühika- ja käitumishäired mõjutavad oluliselt omastehooldajate toimetulekut. Tuleb leida võimalik psüühika- ja käitumishäireid vallandav või põhjustav tegur, milleks võivad olla kehalised põhjused, näiteks valu, infektsioon, kõhukinnisus, aga ka teiste ravimite kõrvaltoimed, keskkonna muutus jne (2, 15– 17, 66).

29		Psüühika- ja käitumishäirete ravis on soovitatav esmalt rakendada mittefarmakoloogilisi ravimeetodeid.
----	---	--

Psüühika- ja käitumishäirete ravi peaks alustama mittefarmakoloogiliste ravivõtetega (15, 17, 19, 45). Mittefarmakoloogilistel ravimeetoditel puudub hea tõendus põhjus, kuna uuringugrupid on olnud väikesed ja uuringuprotokollid erinevad. Enamasti ei ole kaasatud väljendunud sümptomaatikaga haiged (nt psühhoos) ja paranemise hindamine on subjektiivne. Uuringutes on rakendatud multikomponentset sekkumist, mis teeb iga konkreetse meetodi toime hindamise raskeks (68).

Mittefarmakoloogilistel ravimeetoditel pole kõrvaltoimeid ja nad on kulutõhusad, kuna lükkavad edasi patsiendi hooldusasutusse paigutamise vajadust (68). Kui mittefarmakoloogilisel ravil toime puudub, tuleb kõrvaltoimete riski kaaludes alustada farmakoloogilise raviga.

30		Psüühika- ja käitumishäirete raviks kasutatavatest mittefarmakoloogilistest meetoditest on soovitatav eelistada omastehooldajate ja personali õpetamist, muusikateraapiat ning multisensorset stimulatsiooni.
----	---	---

Mittefarmakoloogilised meetodid on tõhusad patsientide neuropsühhiaatriliste sümptomite vähendamisel ja omastehooldajate koormuse leevendamisel (68). Psüühika- ja käitumishäirete ravis tuleks alustada keskkonna kohandamise ja tegevuste lihtsustamisega (17). On leitud, et omastehooldajate individuaalne õpetamine ja personali koolitamine võib vähendada patsientide käitumishäireid (11).

Ravijuhendites soovitatakse kognitiivsel stimulatsioonil põhinevaid sekkumisi, nagu näiteks lõhna- ja muusikateraapia, kehaline aktiivsus, multisensoorne stimulatsioon (2, 15, 16). Kverno ja kaasautorid nentisid süstemaatilises ülevaates, et muusikateraapial oli lühiajaline toime apaatsuse ja agressiivsuse vähendamises. Elav muusika ja patsientidele meelepärane muusika oli tõhusam kui salvestatud muusika (69). Ka teises süstemaatilises ülevaates leiti, et individualiseeritud ja interaktiivne muusikateraapia vähendab hooldekodus elavate mõõduka kuni raske dementsussündroomiga patsientide agitatsiooni (70).

31	✓	<p>Farmakoloogilist ravi on soovitatav alustada paralleelselt mittefarmakoloogilise sekkumisega, kui:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esineb kliiniliselt oluline depressioon, ilma või koos suitsiidsete mõtetega (eelistada SSRI-sid, SNRI-sid ja mirtasapiini) - esinevad psühhootilised sümptomid, millega kaasneb oht patsiendi või teiste inimeste vigastamisele (esmavalikuna eelistage risperidooni, olansapiini, kvetiapiini) - esineb agiteeritus, millega kaasneb oht patsiendi või teiste inimeste vigastamisele (eelistage atüüpilisi antipsühhootikume; võite kaaluda tsitalopraami kasutamist)
----	---	---

AT-patsientide käitumis- ja psüühikahäirete ravis on tavaliselt esmavalik eelkirjeldatud mittefarmakoloogilised sekkumised. Samas on aga kolm olukorda, mil tuleks kohe täiendavalt alustada farmakoloogilist ravi. Kuigi antidepressantide toime tõendus põhineb dementsusega patsientide puhul vähene, soovitatakse ravijuhendites kliinilisele kogemusele tuginedes püsivat meeleolulangust farmakoloogiliselt ravida (16, 17, 19, 45). Ravimi valik sõltub konkreetselt patsiendist ja kõrvaltoimete profiilist. Mõni kõrvaltoime võib olla potentsiaalselt kasulik, näiteks sedatsioon või aktiveeriv toime (16, 17). Eelistatud võiksid olla selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI), mida üldiselt talutakse paremini kui teisi antidepressante (15–17, 45). Efektivesed võivad olla ka kahetoimelised, serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d) ja mirtasapiin. Antikolinergilise toimega ravimeid (nt tritsüklilised antidepressandid, SSRI-dest paroksetiin) tuleb dementsel patsiendil vältida, kuna need võivad kognitiivset häiret süvendada. Depressiooniga patsiente tuleks alati hinnata ka suitsiidi riski suhtes (16). Kui depressiooniga kaasnevad luululised sümptomid, võib patsient vajada lisaks antipsühhootikume (17). Antidepressantide soovituslikud annused on esitatud lisades 7, 8 ja 9.

Kui psühhootiliste sümptomite (meelepettelised elamused, luulumõtted) põhjustatud stress ei ole patsiendile suur ning sellega ei kaasne agiteeritust ega agressiivsust, on eelistatud mittefarmakoloogiline käsitlustaktika (15, 16). Psühhootilisus, mille ajal on patsient ennast või teisi ohustava käitumisega, vajab lisaks farmakoloogilist ravi. Antipsühhootikumide kasutamine eakatel dementsedel on seotud suurenenud suremusega (16, 17).

On leitud, et antipsühhootikumide kasutamine dementsusega seotud psühhooosi ravis põhjustab 1,6–1,7 korda suuremat suremise riski. Sagedasemad surma põhjustajad olid kardioloogilised ja ajuveresoonkonna haigused ning infektsioossed (pneumoonia) põhjused (71).

Soodsama kõrvaltoimete profiili tõttu on soovitatav ravi alustada atüüpiliste antipsühhootikumidega (15). Tõhususe ja ohutuse tõttu on esmavalik risperidoon, seejärel olansapiin ja kvetiapiin (51). Kvetiapiinil on kõige vähem kõrvaltoimeid, kuid CATIE-AD uuringu (2006) põhjal on ka tõhusus väiksem (16). Ravi alustatakse väikese annusega (15–17). Soovituslikud ravimid ja nende annused on esitatud lisas 10 (16, 17).

Antipsühhootikumide kerged ja mõõdukad kõrvaltoimed on akatiisia, parkinsonism, sedatsioon, perifeerne ja tsentraalne antikolinergiline toime, deliirium, posturaalne hüpotensioon, südame erutusjuhtehäired, kuseteede infektsioonid, uriinipidamatus, kukkumised. Tõsised kõrvaltoimed on tardiivdüskineesia (annusest ja ravi kestusest sõltuv risk); pahaloomuline neuroleptiline sündroom (vähem atüüpiliste antipsühhootikumide puhul); agranulotsütoos (klosapiin), hüperlipideemia, insuliinsõltumatu suhkurtõbi, kaalutõus, ajuveresoonkonna häired (põhjustavad atüüpilised antipsühhootikumid: aripiprasool, olansapiin, risperidoon, aga mitte kvetiapiin), surm (15, 16). Kui patsient seab agressiivse käitumisega ohtu enda või teda ümbritsevad inimesed, tuleb agiteeritust farmakoloogiliselt ravida. Eelistatud ravimiks on sel juhul atüüpilised antipsühhootikumid. Kui antipsühhootikumiga ei saavutata piisavat toimet, võiks kaaluda antidepressandi, nt tsitalopraami kasutamist (16, 17).

32



Psüühika- ja käitumishäirete ravim on soovitatav eelistada ühte psühhotroopset ravimit korraga.

Soovitatav on kasutada ühte psühhotroopset ravimit korraga, kuid on olukordi, mil võib vaja minna kombinatsioonravi. Näiteks depressiivne patsient, kel on psühhootilised sümptomid, vajab lisaks antidepressandile ka antipsühhootikumi (17).

33

Atüüpiliste antipsühhootikumidega ravi jätkamise vajadust ja ravimite kõrvaltoimeid on soovitatav regulaarselt hinnata (ühe kuni kolme kuu järel).

Psühhos ja agiteeritus on dementsuse kulus muutliku iseloomuga. Seetõttu tuleb psühhos farmakoloogilise ravi vajadust regulaarselt hinnata (2, 15–17). Töörühma hinnangul peab seda tegema juhupõhiselt vähemalt ühe kuni kolme kuu järel. Kõrvaltoimete ilmnemisel soovitatakse esmalt ravimi annust vähendada (16). Kui ravitoime on saavutatud, tuleb püüda antipsühhootikumi annust vähendada ja võimalusel ravi lõpetada (2, 15–17).

34


Väljendunud ärevusega patsientidel ja/või enne protseduure on soovitatav lühiajaliselt kasutada bensodiasepiine (eelistada lorasepaami või oksasepaami).

Bensodiasepiinide kasutamist peaks dementsel patsiendil vältima. Andmed bensodiasepiinidega saavutatavast kasust on mõõdukad, agiteerituse ja psühhos ravis soovitud mõju on väike. Vajadusel võiks bensodiasepiine lühiajaliselt kasutada juhtudel, kui ärevus on väga suur, eeskätt enne meditsiinilisi protseduure (16, 17). Annus peaks olema kolmandik või pool tavaannusest (17). Kui ravimit on kasutatud kauem kui kuu aega, soovitatakse ravimi tarvitamine lõpetada. Selleks tuleb annust aeglaselt vähendada, et vältida ärajäämanähte. Bensodiasepiinidest on soovitatav kasutada lorasepaami või oksasepaami, kuna neil ei ole aktiivseid metaboliite, mis ravimi toimeaega pikendavad (16).


Bensodiasepiinide kõrvaltoimed on sedatsioon, kognitsiooni halvenemine, ataksia, amneesia, deliirium, hingamisprobleemide risk (eeskätt öise hingamishäirega patsientidel), paradoksaalne ärevus, bensodiasepiinide sõltuvus, pidurdamatus. Eakatel, kes tarvitavad bensodiasepiine, on suurem risk kukkuda ning suurem risk reieluukaela murrule (16). Soovituslikud annused on esitatud lisa 11.

Alzheimeri tõvega haigete kaasuvate haiguste ravi ja palliatiivne ravi


AT-ga haigete kaasuvate haiguste ja palliatiivse ravi kohta ei ole tõendus põhiseid uuringuid.

35		Kerge ja mõõduka dementsusega patsientidele on soovitatavad elukvaliteeti parandavad ravi protseduurid: nt kae operatsioon, kuuldeaparaat, reieluu proksimaalsete murdude kirurgiline ravi, hambaravi, suuhooldus jm.
----	---	---

Kognitiivne häire halvendab kaasuvate krooniliste haigustega hakkamasaamist, samas somaatiliste haiguste dekompanseerumine kiirendab kognitiivse seisundi halvenemist (16). Töörühm soovib tagada kerge ja mõõduka dementsusega inimestele kõik elukvaliteeti parandavad tegevused – sealhulgas kuulmis- ja nägemispuude korrigeerimine, hambaravi ja kõikide kaasnevate seisundite ravi nagu ilma kognitsioonihäireta inimestelegi (17).


36		Palliatiivse ravi osutamisel on soovitatav hinnata patsiendi mitte-verbaalset eneseväljendust.
----	---	--

Raske dementsussündroomiga AT-haige ei ole võimeline sõnaliselt suhtlema, ta vajab enesehooldusel pidevat abi ja ööpäevaringset järelevalvet. AT-haigete lähedastele ja hooldajatele soovitatatakse õpetada mittesõnalistest märguannetest arusaamist, millega AT-haigeid võivad väljendada valu või muid ebameeldivaid aistinguid (17).

37		Terminaaelses staadiumis on soovitatav palliatiivse ravi osutamisel kaaluda antibakteriaalse ravi, sondi- ja/või veenisisesse ravi mitte-alustamist ja/või selle lõpetamist.
----	--	--


Euroopa palliatiivse ravi soovitus 2013. aastast nendivad, et rasket dementsussündroomi haiguse lõppfaasis võib pidada terminaaalseks seisundiks. Haigetele ja nende pereliikmetele soovitatatakse selgitada haiguse kulgu, kaasata neid ravi ja hoolduse küsimuste arutellu ja otsuste tegemisse. Raske dementsusega haigete hospitaliseerimist tuleks vältida. Kopsupõletiku antibakteriaalne ravi ei paranda elumust. Kaasuvate haiguste ravi võib olla komplitseeritud, kuna vajalik on polüteraapia, mis loob eelduse kõrvalnähtude ilmnemisele. Raske dementsusega haigega suhtlemisel on raske aru saada ravimite võimalikest häirivatest kõrvaltoimetest. Düsfaagia raskendab ravimite manustamist. Hooldamisel tuleb vältida dehüdratsioon, kuid sondiga toitmine ega sondi abil vedeliku manustamine ei ole soovitatav (72).

Alzheimeri tõve tervishoiukorralduslikud aspektid


38		Dementsussündroomi kahtluse korral on soovitatav patsiendid suunata neuroloogi ja/või psühhiaatri ja/või geriaatri konsultatsioonile.
----	---	---

Enamikus ravijuhendites on soovitusena välja toodud tegevused, mida tuleb diagnoosimisel ja ravimisel jälgida. Samas tõenduspõhiseid uuringuid nende kohta ei ole. Puuduvad ka võrdlevad uuringud dementsussündroomi ambulatoorse ja statsionaarse uurimise kohta (2, 15). Haiguse diagnoosimise käsitlus sõltub sellest, kas tegemist on kerge või raske kognitsioonihäirega. AT diagnoosimisel soovitatakse haiget ja tema hooldajat teavitada AT diagnoosist ning pakkuda infot ja koolitust haiguse olemuse ja kaasnevate probleemide kohta (15).

Mäluhäire kahtluse korral tuleb patsient suunata spetsialisti juurde diferentsiaaldiagnostikaks ja peaaegu kuvamisuuringuks. Lisaks on vaja objektiivselt hinnata füüsilist ja psüühilist tervist ning kaasuvaid tervishäireid. Oluline on spetsialistide omavaheline koostöö (2, 17, 49).

39		Varase algusega (alla 65 a) dementsuse ning kiire ja/või ebatüüpilise kuluga dementsuse kahtlusega patsiendid on soovitatav suunata spetsialisti juurde kiirkorras (kümne päeva jooksul).
----	---	---

Tähelepanelikult tuleb suhtuda patsientidesse, kes haigestuvad noores eas (alla 65 a) või kelle haigusnähud on kiiresti süvenenud. Selliseid patsiente tuleb uurida võimalike kognitsiooni halvendavate ägedate haigusseisundite osas: traumad, aju ekspansioonid, infektsioonid, autoimmuunsed haigused, metaboolsed häired ja intoksikatsioonid, ning suunata spetsialisti juurde diferentsiaaldiagnostikaks. (19, 62).

40		Hoolduse korraldamisel on soovitatav pakkuda vajaduspõhist hooldust individuaalse plaani alusel.
----	---	--

Ravijuhendites ei ole välja toodud kindlaid kriteeriume, mille alusel suunatakse AT-ga patsient ööpäevaringsele asutushooldusele. Samuti pole selleteemalisi süstemaatilisi ülevaateid ega metaanalüüse. Erinevates riikides määratakse hooldusasutusse suunamise kriteeriumid lähtuvalt teenuse rahastamisvõimalustest. Eestis kehtestab sotsiaalteenuste osutamise korra kohalik omavalitsus, seejuures lähtutakse inimese abivajadusest (personaalse tegevusvõimega seotud asjaolud, inimese füüsilise ja sotsiaalse elukeskkonnaga seotud asjaolud) (73).


Kõrvalise abi hindamiseks võib kasutada igapäevatoiminguid kirjeldavaid skaalasid ja küsitleda käitumuslike probleemide esinemise kohta (74). Oluline on hinnata patsiendi seisundit, et võimaldada talle abi ja teenusele suunamine tema kliinilisest vajadusest lähtuvalt (75).

Vajaduspõhise hoolduse hindamiseks on juurutatud interRAI meetodika ja hindamissüsteemid, millega saab selekteerida ning määratleda sihtrühma kuuluvate inimeste teenuste vajadust, esmajoones õendus- ja hooldusvajadust. InterRAI kajastab nii meditsiinilisi kui ka sotsiaalseid valdkondi, fookus on inimese hakkamasaamisel (76).

InterRAI kasutusvalmis vormid on saadaval koduhoolduse/koduõenduse ja asutus-
hoolduse/statsionaarse õendusabi jaoks. Mõlema puhul on olemas ka eestikeelne kasutusjuhend ja edasiste tegevuste planeerimise juhend. Kliinilise hindamise protokollid (CAP) on kättesaadavad interRAI koduleheküljel <http://interrai.org>. Eestikeelsed raamatud leiab aadressilt <https://catalog.interrai.org/language/estonian>.


Alzheimeri tõvega patsientide relva kasutusloa ja juhtimisõiguse piiramine ohutuse tagamiseks

Riikideülest regulatsiooni AT-ga patsientide ohutuse hindamiseks liikluses ning relva käsitlemisel ei ole. Eestis tuleneb AT-haigete mootorsõiduki juhtimisõiguse piiramise nõue liiklusseadusest ja määrusest „Mootorsõidukijuhi ja mootorsõiduki juhtimisõiguse taotleja ning trammijuhi ja trammi juhtimisõiguse taotleja tervisekontrolli tingimused ja kord ning tervisenõuded, sealhulgas meditsiinilised vastunäidustused, mille korral mootorsõiduki ja trammi juhtimine ei ole lubatud“ (76, 77).

41		Kerge dementsussündroomiga Alzheimeri tõvega patsientidele on soovitatav vähemalt üks kord aastas teha ohutuse hindamiseks liikluses ja relva käsitlemisel neuropsühholoogilised testid vastava spetsialisti (neuroloog, psühhiaater, geriaater) otsusel.
----	---	---

Ohutuse tagamiseks peetakse oluliseks kerge dementsussündroomiga AT-ga patsiendi ja tema lähedase informeerimist ning nõustamist suurenenud liiklusõnnetuse ohu ja relva kasutamise õiguse teemal (16, 17). Patsientide sõiduuskuse hindamiseks soovatakse teha neuropsühholoogilisi teste, sest need annavad häid tulemusi (79). Ravijuhendites tuuakse välja, et kerge dementsussündroomiga AT-ga patsientidele tuleb soovitada juhtimisõiguse piiramist või juhtimisõigusest loobumist (16, 17, 79).

Neuropsühholoogilised testid on olulised sõiduuskuse ennustamisel, kuid nende põhjal ei saa alati otsustada, milline patsient ei ole võimeline autot juhtima (79). Kerge dementsusega patsientide puhul tuleb iga kuue kuu tagant kaaluda sõiduuskuse hindamist proovisõidul koos kogenud juhiga (17, 80) või küsida perekonna või hooldaja arvamust patsiendi sõiduvõimekuse kohta (82).

42		Mõõduka ja raske dementsussündroomiga Alzheimeri tõvega patsiendi mootorsõiduki juhtimisõiguse ja relva kasutamiseõiguse peatamise algatab raviarst ning teavitab sellest patsienti ja tema lähedasi.
----	---	---

Erinevates ravijuhendites ollakse mõõduka ja raske dementsussündroomiga AT-ga patsiendi mootorsõiduki juhtimisõiguse ja relva kasutamiseõiguse peatamise kohta üksmeel. (16, 49, 79).

Eestis reguleerivad vastavat valdkonda liiklusseaduse § 101 ning määrus „Mootorsõidukijuhi ja mootorsõiduki juhtimisõiguse taotleja ning trammijuhi ja trammi juhtimisõiguse taotleja tervisekontrolli tingimused ja kord ning tervisenõuded, sealhulgas meditsiinilised vastunäidustused, mille korral mootorsõiduki ja trammi juhtimine ei ole lubatud“.

Kui eriarsti tervisekontrolli käigus on selgunud meditsiiniline vastunäidustus auto juhtimiseks (nt raskekujuline väljendunud kognitiivse häirega psüühikahäire, mis arsti hinnangul vähendab juhtimisvõimet ja mõjutab ohutu sõitmise võimet), teavitab eriarst patsiendi perearsti ning võimalusel ka patsiendi lähedasi kavatsusest juhtimisõigus peatada patsiendi tervise seisundi halvenemise tõttu. Patsiendi perearst informeerib täiendavalt patsienti ning tema lähedasi juhtimisõiguse peatamise kavatsusest tervise seisundi halvenemise tõttu ja edastab patsiendi mootorsõiduki juhtimisõiguse peatamise otsuse maanteeametile terviseinfo süsteemi kaudu (vastavalt liiklusseaduse § 124 lg 5). Mootorsõiduki juhtimisõigus peatatakse, kui mootorsõidukijuhi tervise seisund ei vasta liiklusseaduse § 101 lõike 10 alusel kehtestatud tervisenõuetele. Mootorsõiduki juhtimisõigus peatub siis, kui maanteeamet otsuse inimesele kätte toimetab.

Töörühm leidis konsensuslikult, et kuna tõenduspõhiseid avaldatud uuringuid mootorsõiduki juhtimise turvalisuse hindamiseks ning relva kasutamise turvalisuse hindamiseks ei ole, siis on võimalik anda praktilised soovitusel meil kehtivate seaduste alusel, võttes arvesse teiste maade kogemusi. Töörühm on arvamusel, et AT-patsientide dementsussündroomi tuleb pidada raskeks orgaaniliseks psüühikahäireks ja seetõttu saab seda käsitleda nii liiklusseadusest kui ka relvaseadusest tulenevalt. Kerge dementsusega haigete mootorsõiduki juhtimisõiguse piiramisel tuleb regulaarselt hinnata patsiendi võimekust ja kindlasti teavitada riskidest tema lähedasi.

Ravijuhendi koostamine

Alzheimeri tõve diagnostika- ja ravijuhendi koostamist alustati 2015. aastal. Moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat (mõlema koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Ravijuhendi koostamisse kaasati erinevate kutsealade esindajad (nt neuroloogid, perearstid, psühhiaatrid, geriaatrid), patsientide ja Eesti Haigekassa esindajad.

Ravijuhendi käsitlusala koosneb 16-st PICO formaadis vormistatud kliinilisest küsimusest ja peamistest tulemusnäitajatest, käsitlusala kinnitas ravijuhendite nõukoda 2016. aasta jaanuaris. Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu” (2011) põhimõtetest ja näidisedena kasutati varem sama metoodika alusel koostatud ja heaks kiidetud ravijuhendeid. Ravijuhendi käsitlusala, ravijuhendi täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, soovitude kokkuvõtted, ravijuhendi rakenduskava, koosolekute protokollid ning ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõtte on kättesaadavad veebilehel www.ravijuhend.ee.

Kokku pidas töörühm 15 koosolekut, neist neli koosolekut ravijuhendi käsitlusala koostamiseks, kaheksa koosolekut ravijuhendi soovitude sõnastamiseks ja kolm koosolekut ravijuhendi tööversiooni aruteluks ning rakenduskava koostamiseks. Ravijuhendi sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtte ja vormistas soovitude kokkuvõtte kavandi. Iga koosoleku alguses vaadati läbi ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid võimalike huvide konfliktide asjus. Töörühma koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Soovitude sõnastamisel arvestati tõendusmaterjali kvaliteeti, sekkumiste võimalikku kasu/võimalikku kahju patsiendi tervisele ja elukvaliteedile ning ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske.

Valminud ravijuhend saadeti 29. augustil 2017 kommenteerimiseks erialaseltsidele, Eesti Haigekassa lepingupartneritele ning avaldati veebilehel www.ravijuhend.ee. Avalikult arutelult saabus ühe haigla, kahe üksikisiku, kahe patsientide organisatsiooni ning kaheksa erialaorganisatsiooni tagasiside. Laekunud kommentaarid arutati töörühma koosolekul läbi, kõigile tagasiside esitajatele edastati töörühma vastused. Töörühm parandas ravijuhendit saadud tagasiside põhjal. 16. oktoobril 2017 edastati ravijuhend retsensentidele hindamiseks. Ravijuhendite nõukojast retsenseeris ravijuhendit Reet Urban ning nõukoja väline retsensent oli dr Toomas Toomsoo. 31. oktoobril 2017 toimunud töörühma koosolekul arutati retsensentide hinnanguid ja ravijuhendit parandati saadud tagasiside põhjal. Ravijuhend koos rakenduskavaga esitati ravijuhendite nõukojale heakskiitmiseks 21. novembril 2017.

Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle kinnitamist või uute asjakohaste teadusandmete ilmnmisel.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Ravijuhendi koostamiseks otsiti tõendusmaterjali Eesti ravijuhendite käsiraamatu juhiste järgi. Esmane otsingu eesmärk oli avaliku sektori asutuste koostatud Alzheimeri tõvega seotud ravijuhendite ja soovitude leidmine. Ravijuhendite otsimisel kasutas sekretariaat ka Tartu Ülikooli Kliinikumi Medinfo keskuse abi.

Spetsiaalsed ravijuhendite andmebaasid olid järgmised:

1. National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov.
2. Rahvusvaheline Ravijuhendite Võrgustiku Andmebaas (GIN) www.g-i-n.net.
3. Kanada Ravimi- ja Tervishoiutehnoloogia Amet (CADTH) www.cadth.ca.
4. Ühendkuningriigi Riiklik Tervishoiu ja Kliinilise Kvaliteedi Instituut (NICE) www.nice.org.uk.

Otsiti ajavahemikus 2010–2016 avaldatud ravijuhendeid otsingusõnadega *Alzheimer disease, Choline esterase inhibitor, memantine, treatment, management*.

Otsingute tulemusena leiti kümme juhendit. Täiendavaks otsinguks tehti 16. detsembril 2015 päring OVID Medline'i andmebaasis järgnevalt: Alzheimer Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/diet therapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/radiotherapy"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/rehabilitation"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/surgery"[Mesh] OR "Alzheimer Disease/therapy"[Mesh]; vastuseid saadi 43 466; lisaks otsiti märksõna Alzheimer disease, vastuseid saadi 80 446. Esimest ja teist otsingut kombineerides ja lisades filtri "Guideline; Practice Guideline; Publication date from 2010/01/01 to 2015/12/31", saadi 25 vastust. Edasi tutvuti kõigi 25 publikatsiooniga, millest üheksa kaasati ravijuhendi koostamisse.

Kasutati ka kitsamat otsistrateegiat: otsiti ravijuhendeid, mis on pealkirjastatud *Alzheimer's disease treatment and diagnosis*. Esialgne, ilmumisaastatega 2010–2015 piiratud otsingutulemus andis 21 013 vastet, lõplikke tulemusi saadi 25. Loetelus olid ka dementsuse ja vaskulaarse dementsusega seotud ravijuhendeid, mis jäid käsitlusest välja, kuna meie ravijuhend keskendus Alzheimeri tõvele. Valikusse võeti seitse juhendit, mida hinnati ravijuhendi hindamistööriista AGREE abil.

Ravijuhendeid hindasid teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget, suurt arvamuste lahknevust ei esinenud. Ravijuhendite hinnangu positiivsete vastuste protsent oli vahemikus 44–80%. Kriteeriumitele vastasid kõik seitse ravijuhendit.

Ravijuhendi tööühma töö käigus lisandus 2016. aasta esimesel poolel veel üks ravijuhend, mis oli ilmunud 2007. aastal, kuid oma mahukuse ja sisu poolest oli oluline kaasata.

Tabel 1. AGREE tööriistaga hinnatud kvaliteetsed ravijuhendid

Nr	Aasta	Väljaandja	Pealkiri
1	2014	American Psychiatric Association	Guideline Watch (October 2014): Practice Guidelines For the Treatment Of Patients With Alzheimer’s Disease And Other Dementias
2	2014	College of Family Physicians of Canada	Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians
3	2010	European Federation of Neurological Societies	EFNS Guidelines for the Diagnosis and Management of Alzheimer’s Disease
4	2008	California Workgroup on Guidelines for Alzheimer’s Disease Management	Guideline for Alzheimer’s Disease Management
	2011	The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association Workgroup	The Diagnosis of Dementia due to Alzheimer’s Disease
5	2011	The National Institute on Aging and the Alzheimer’s Association Workgroup	The Diagnosis of Dementia due to Alzheimer’s Disease
6	2006 (üle vaadatud 2014)	National Institute for Health and Care Excellence	Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care Clinical guideline
7	2010	Neuropsychiatric Disease and Treatment	Optimal Management of Alzheimer’s Disease Patients: Clinical Guidelines and Family Advice

Tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsiti lisaks metaanalüüse, süstemaatilisi ülevaateid ja üksikuuringuid, eelistades randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Kasutati PubMedi elektroonilist andmebaasi ja Cochrane'i Koostöövõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete andmebaasi ning käsitsiotsinguid konkreetse pealkirja ja/või autori järgi. Sekretariaat koostas kõikide kliiniliste küsimuste kohta ravijuhendites esitatud soovitude ja teemakohase tõendusmaterjali kokkuvõtted, mis on esitatud ravijuhendite kodulehel www.ravijuhend.ee. Samas on ära toodud ka otsingustrateegiad. Soovitude kokkuvõtetes kirjeldatakse tõendusmaterjali kvaliteeti, kasu, kahjude ja koormuse tasakaalu, patsiendi võimalikke väärtusi ning eelistusi ja ressursi tähendust. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi, töörihm sõnastas konsensuslikult lõplikud soovitud koos suuna ja tugevusega. Soovitude sõnastamisel võeti arvesse nii sekkumiste kasu tervisele kui ka võimalikke kõrvaltoimeid ja riske.

Lisa 1. Näidisintervjuu

Kohaldatud California ja NIAA ravijuhendite järgi (17, 22)

Kas Teie lähedasel on viimase kuue kuu jooksul esinenud selliseid tunnuseid?

Palun vastake vabas vormis või EI/JAH. Soovi korral tooge näiteid.

1. Suhtlemine

1.1. Kas ta kordab pidevalt sama küsimust (nt eesootavate päevasündmuste kohta)?

1.2. Kas tal on raskusi paar päeva tagasi toimunud vestluste/sündmuste meenutamisel?

1.3. Kas ta takerdub kõneledes, kõnes tekkivad pausid, ei leia sõnu?

1.4. Kas ta unustab sageli poole vestluse peal, mida on tahtnud öelda?

2. Orienteerumine

2.1. Kas ta on eksinud tuttavas kohas kõndides/autot juhtides?

2.2. Kas ta on eksinud võõras kohas?

3. Igapäevaeluga toimetulek

3.1. Kas teda viib segadusse, kui ta peab tegelema keeruliste tegevustega (nt rahaasjadega: maksab samu arveid mitu korda, koodid lähevad meelest ära)?

3.2. Kas tal on raskusi keerulisemate tegevustega (nt söögi valmistamisega, katki läinud asjade parandamisega)?

3.3. Kas ta oskab kasutada kodust majapidamistehnikat endisel viisil?

3.4. Kas ta oskab oma ravimeid võtta?

3.5. Kas ta saab hakkama riidesse panemisega, nt jäsemete ning pea „õigesse avausse” saamisega?

3.6. Kas ta paneb asju valesse kohta?

4. Äratundmine

4.1. Kas ta tunneb lähedased ära?

4.2. Kas ta tunneb ära tuttavad asjad, mis on otse vaateväljas?

5. Käitumine

5.1. Kas ta on olnud põhjendamatult rahutu, näiteks:

- kõnnib sihitult edasi-tagasi
- pakib põhjendamatult asju
- tõstab riieid tühjaks
- tahab pidevalt kuhugi minema hakata
- peidab asju

5.2. Kas ta on agressiivne?

5.3. Kas ta näeb asju/sündmusi või avaldab mõtteid asjade kohta, mida tegelikult ei ole?

5.4. Kas ta on põhjendamatult ärev või heatujuline/eufooriline või apaatne ja ükskõikne?

5.5. Kas tal on unehäireid? Milliseid?

5.6. Kas ta isu ja toidueelistused on muutunud?

6. Enese eest hoolitsemine

6.1. Kas ta hügieeniharjumused/pesemisharjumused on muutunud?

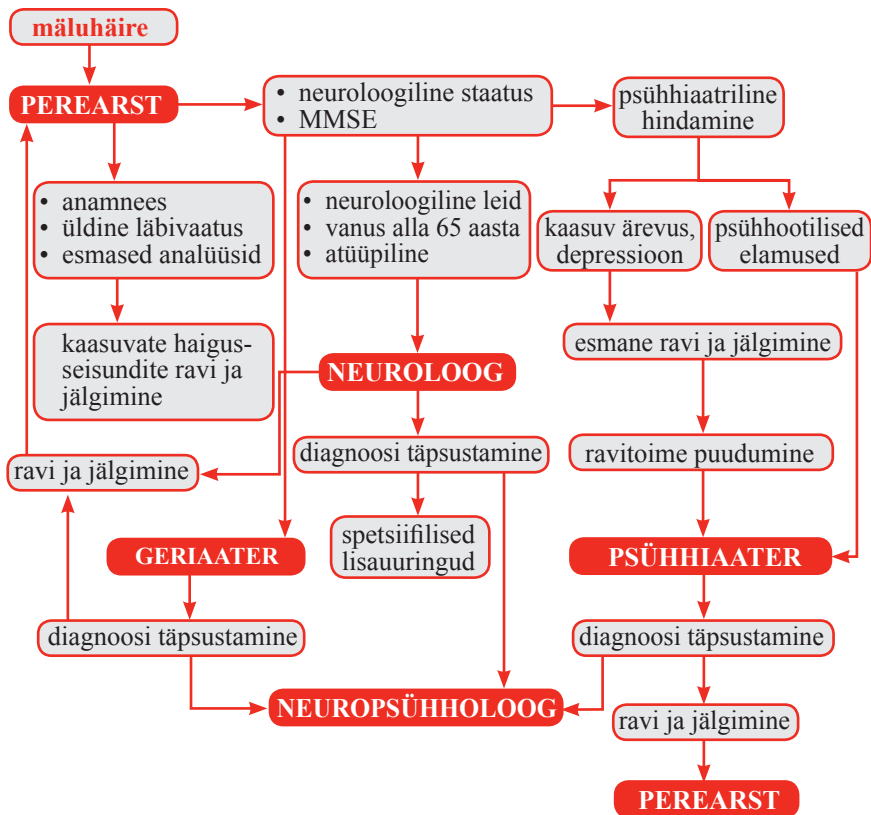
6.2. Kas ta hoolitseb oma välimuse eest endist viisi (habeme ajamine, juuste kammimine, juuksuris käimine, riiete valimine jne)?

Lisa 2. MMSE punktid dementsuse diagnoosimisel

Kohaldatud Folstein et al. ja Mungas et al. järgi (83, 84)

Punktiskoor	Raskusaste	Edasise testimise vajadus	Toimetulek
25–30	Kliiniline olulisus küsitav	Kui esinevad kliinilised tunnused, võib olla kasulik	Normaalne / Võib esineda kliiniline tagasilangus
20–24	Kerge	Võib olla kasulik, et hinnata defitsiidi ulatust ja väljendumist	Oluline tagasilangus, võib vajada järelevalvet ja abi
10–19	Mõõdukas	Võib olla kasulik	Selgelt vähenenud, võib vajada ööpäevaringset järelevalvet
0–9	Raske	Pole tõenäoliselt testitav	Raske häire, vajab igakülgset abi ja ööpäevaringset järelevalvet

Lisa 3. Diagnostika algoritm



Lisa 4. NINDS-ADRDA diagnoosikriteeriumid

Kohaldatud NIAA ravijuhendi järgi (22)

DEMENTSUSSÜNDROOM

Dementsussündroomi saab diagnoosida kognitiivsete või neuropühhiaatriliste sümptomite olemasolul, mis:

1. Häirivad hakkamasaamist tööl või tavategevustes.
2. Ilmneb tagasilangus võrreldes varasema tegutsemisoskuse ja hakkamasaamisega.
3. Seisund ei ole seletatav deliiriumi või raske psühhiaatrilise haigusega.
4. Kognitiivset häiret diagnoositakse kombineeritud meetodil:
 - Anamnees võetakse nii patsienti kui ka tema hästi informeeritud lähedast küsitledes.
 - Tehakse objektiivne kognitiivne hindamine kas vaimse seisundi hindamise sõeltestide abil ja/või neuropsühholoogilisel uuringul.
 - Neuropsühholoogiline testimine on vajalik juhtudel, kui lihtsad sõeltestid ei ole korrektseks diagnoosiks piisavalt usaldusväärsed.
5. Kognitiivne- või käitumishäire hõlmab vähemalt kahte allpool loetletud tunnusest:
 - A. **Uue informatsiooni omandamine ja meeldetuletamine on kahjustatud.**

Sümptomid:

 - Korduvad küsimused ja jutud.
 - Asjade valesse kohtadesse asetamine.
 - Sündmuste või kokkusaamiste unustamine.
 - Eksimine tuttavatel teedel.
 - B. **Arutlusoskuse, kriitikavõime ja kompleksete tegevuste oskus on häiritud.**

Sümptomid:

 - Ohu- ja riskitunnetuse vähenemine ja sellest mitte arusaamine.
 - Rahaasjadega mitte hakkamasaamine.
 - Otsustusvõimetus.
 - Võimetus kompleksseteks või järjestikusteks tegevusteks.
 - C. **Nägemis-ruumilised võimed on kahjustatud.**

Sümptomid:

 - Võimetus ära tunda nägusid ja/või tuttavaid asju, mis on otse vaateväljas, vaatamata normaalsele nägemisele.
 - Oskamatus käsitseda lihtsamaid tarbeesemeid.
 - Raskused riidesse panemisel ja jäsemete ning pea „õigesse avausse” saamisega.

D. Kõnefunktsioon on häiritud (rääkimine, lugemine, kirjutamine).

Sümptomid:

- Pausid kõnes.
- Raskused mõtte sõnastamisel tavaliste sõnadega.
- Takerdumine ja kogelemine.
- Vead kõnelemisel, kirjutamisel, veerimisel, õigekirjas.

E. Isikuomadused, käitumine, enese viisakas üleval pidamine on muutunud.

Sümptomid:

- Inimesele mitteomased tujukõikumised, nt agiteerituse ja motivatsioonilanguse vahel.
- Initsiatiivitus, apaatus, pealehakkamise kadumine.
- Sotsiaalne isoleerumine, huvi kadumine varasemate tegevuste vastu, empaatiavõime kadu.
- Obsessiivne või kompulsivne käitumine.
- Sotsiaalselt mittesobiv käitumine.

TERMINOLOOGIA

Kliinilises kasutuses

1. *Probable* – tõenäoline Alzheimeri tõbi.
2. *Possible* – võimalik Alzheimeri tõbi.

Teadusuuringutes

3. *Probable or possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process* – tõenäoline või võimalik AT patofüsioloogilise tõestusega.

TÕENÄOLINE ALZHEIMERI TÕBI

Täidetud on dementsuse diagnoosikriteeriumid ja lisaks esinevad järgnevad iseloomulikud tunnused:

A. Märkamatu algus. Kuude-aastate jooksul aeglaselt süvenevad sümptomid (mitte tundide-päevadega).

B. Anamneesis joonistub selgelt välja kognitsiooni halvenemine kas jälgimise või lähedase ütluse alusel.

Sõltuvalt sellest, milline on anamneesi ja uuringute alusel esimene ning kõige **ilmsam kognitiivne defitsiit**, selle alusel **jaotatakse subsündroomideks:**

- amnestiline AT
- mitteamnestiline AT

Amnestiline allsündroom

Kõige sagedasem AT subsündroom. Häire peab esinema uue info õppimises/meeldejätmises ja äsjaõpitu meeldetuletamises. Peavad olema tõendid veel vähemalt ühe kognitiivse häire kohta lähtuvalt dementsussündroomi definitsioonist.

Mitteamnestilised allsündroomid

1. Kõnehäire

Kõige väljendunud sümptomid:

- sõnaleidmisraskus
- peab ilmnema ka mõni teine kognitiivne häire.

2. Nägemis-ruumitaju häire

Kõige väljendunud sümptomid:

- ruumitajuhäire
- objektide agnoosia
- nägude äratundmishäire
- simultanagnoosia
- aleksia
- peab ilmnema ka mõni teine kognitiivne häire.

3. Täidesaatvate funktsioonide häire

Kõige väljendunud sümptomid:

- arutlusoskuse häire
- otsustusvõimetus
- raskused probleemidele lahenduste leidmisel
- peab ilmnema ka mõni teine kognitiivne häire.

MILLAL EI SAA TÕENÄOLIST AT-D DIAGNOOSIDA

- Kui on tõendid olulisest ajuveresoonkonna haigusest.
- Anamneesis esineb insult, mis ajaliselt langeb kokku kognitiivse halvenemise algusega.
- Kui on olemas mitmesed suured infarktid või oluline hüperintensiivne valge-ainekehajustus.
- Kui ilmnevad lisaks dementsusele ka teised Lewy kehakeste haiguse põhisümptomid.
- Kui väljenduvad selgelt frontotemporaalse dementsuse käitumusliku variandi sümptomid.
- Kui väljenduvad selgelt frontotemporaalse dementsuse alatüübi, primaarse progresseeruva afaasia sümptomid, semantilise variandi või mittesorava/agrammatismi (*nonfluent/agrammatic variant*) sümptomid.

Kui on tõendeid

- Teistest konkureerivatest aktiivses faasis olevatest neuroloogilistest haigustest või
- kaasnevast kognitsiooni oluliselt halvendada võivast mitteneuroloogilisest haigusest.

AT tõenäosust suurendavad

- Teadaolev geenikandlus (PS-1, PS-2, APP).
- Meditsiiniliselt dokumenteeritud kognitiivne halvenemine aja jooksul.

VÕIMALIK AT (POSSIBLE)

Atüüpiline kulg

- Põhikriteeriumid on täidetud, kuid kas puudulike andmete või ebapiisava informatsiooni tõttu võib jääda mulje äkilisest algusest.
- Anamneesis ei ole piisavalt tõestust kognitiivse allakäigu aeglasest progresseerumisest.

Etioloogiliselt segatüüpi

Täidetud on AT põhilised kliinilised kriteeriumid, kuid on tõendeid:

- Kaasnevast ajuveresoonkonna haigusest, nt insult, mis ajaliselt võib olla seotud kognitiivse häire algusega või halvenemisega või kui esinevad ajuinfarkt ja raske valgeaine hüperintensiivsus.
- Lewy kehakeste haigusest.
- Teisest konkureerivast aktiivses faasis olevast neuroloogilisest haigusest või kaasnevast kognitsiooni oluliselt halvendada võivast mitteneuroloogilisest haigusest.

PATOFÜSIOLOOGILISELT KINNITATUD AT DEMENTSUS

(varasem nimetus kindel AT)

Kliinilised ja kognitiivsed kriteeriumid on täidetud ning neuropatoloogiline uuring kinnitab diagnoosi, st on vastav histopatoloogiline leid.

AT DIAGNOOS EBATÕENÄOLINE

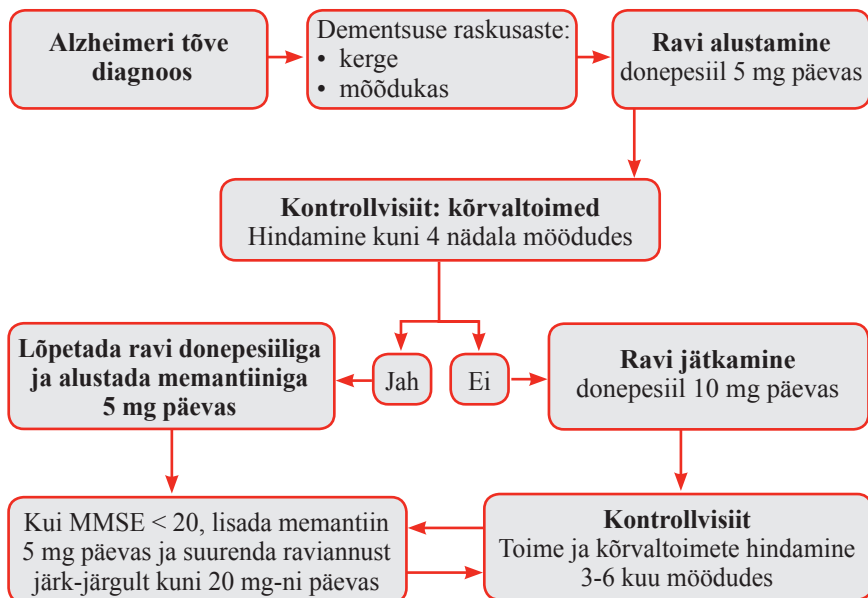
1. Kliinilised kriteeriumid ei ole täidetud.
2. Kuigi kliinilised AT kriteeriumid võivad olla täidetud, on tõendeid nt HIV dementsusele või Huntingtoni tõvele jne. Vastavad haigused esinevad küll harva, kui üldse, koos või kattuvad.
3. Kuigi Alzheimeri tõve diagnoosiks on kliinilised kriteeriumid täidetud, ei esine beeta-amüloidi sisalduse muutust ega närvikahjustuse biomarkerite leidu.

Lühendid:

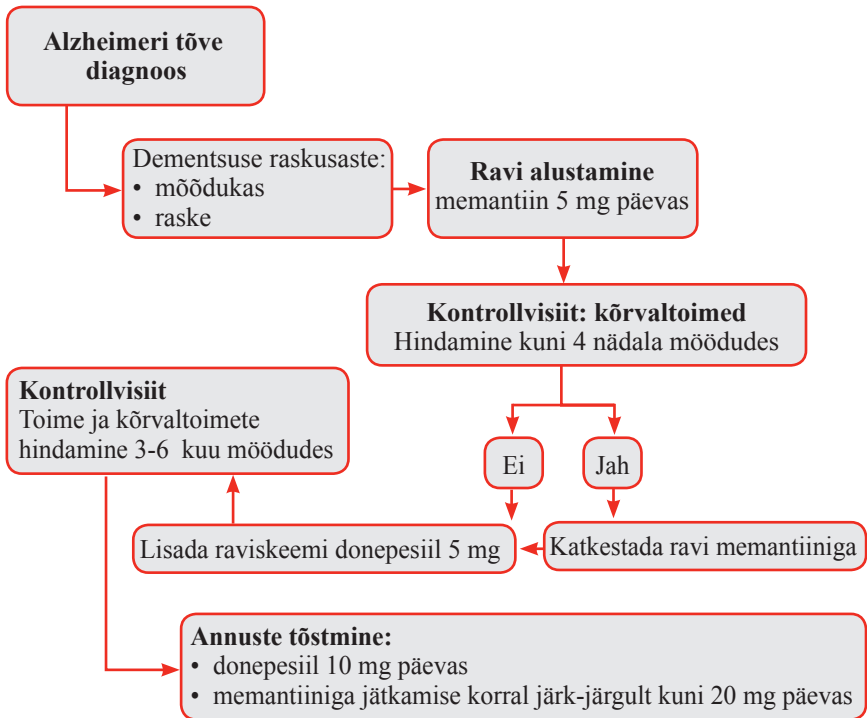
PS 1,2 – preseniliin 1,2

APP – amüloidpercursor proteiin

Lisa 5. Ravi algoritm: kerge ja mõõdukas AT



Lisa 6. Ravi algoritm: raske ja mõõdukas AT



Lisa 7. SSRI-de soovituslikud annused

*Modifitseeritud California töögrupi 2008. aasta ravijuhendi järgi;
Eesti Ravimiregister, Pollock et al. (17, 85, 86)*

Ravim	Annus	Märkused
Tsitalopraam	Algannus: 10 mg x 1 Max: 20 mg x 1	Üldiselt hea taluvus; kõrvaltoimetest võivad esineda iiveldus ja unehäired. Dementsetel käitumis- ja psüühikahäirete ravis efektiivne (võrreldav risperidooniga) ja oluliselt efektiivsem platseebost.
Eestsitalopraam	Algannus: 5 mg x 1 Max: 10 mg x 1	Üldiselt hea taluvus; kõrvaltoimetest võivad esineda iiveldus ja unehäired.
Fluoksetiin	Algannus: 20 mg x 1 Max: 60 mg x 1	Aktiveeriv toime. Väga pikk poolväärtusaeg (kuni 15 päeva, aktiivse metaboliidi norfluoksetiini arvelt). Kõrvaltoimete teke võib võtta nädalaid.
Fluvoksamiin	Algannus: 25 mg x 1 Max: 100 mg x 2	Annust vähendada poole võrra, kui samaaegselt tarvitatakse varfariini, alprasolaami või triasolaami.
Paroksetiin	Algannus: 20 mg x 1 Max: 40 mg x 1	Vähem aktiveeriv, kuid suhteliselt tugeva antikolinergilise toime tõttu vältida.
Sertraliin	Algannus: 25 mg x 1 Max: 200 mg x 1	Hea taluvus. Mõjutab vähem teiste ravimite metabolismi.

Lisa 8. SNRI-de soovituslikud annused

Modifitseeritud California töögrupi 2008. aasta ravijuhendi järgi, Eesti Ravimiregister (17, 85)

Ravim	Annus	Märkused
Duloksetiin	Max: 60 mg x 1	Aktiveeriv toime. Toit aeglustab imendumist. Eelneva maksakahjustusega inimesel võib kahjustust süvendada.
Venlafaksiin	Algannus: 37,5–75 mg x 1 Max: 225 mg x 1 < 150 mg annuses esineb vaid SSRI toime, 150–225 mg annuses SNRI toime	Aktiveeriv toime. Võib põhjustada raskeid ärajäämanähte.

Lisa 9. Muude antidepressantide soovituslikud annused

*Modifitseeritud California töögrupi 2008. aasta ravijuhendi järgi,
Eesti Ravimiregister (17, 85)*

Mirtasapiin	Algannus: 7,5 mg enne magamaminekut Max: 30 mg enne magamaminekut	Üldiselt hästi talutav. Soodustab uinumist (väiksemas annuses). Võib tõsta söögiisu ja kehakaalu. Mõjutab seksuaalfunktsiooni vähe või üldse mitte.
Bupropioon	Max kohe toimeainet vabastav preparaat: 150 mg x 1. Max modifitseeritult toimeainet vabastav preparaas: 150 mg x 2. Max prolongeeritult toimeainet vabastav preparaas: 450 mg x 1.	Tõenäoliselt kiirelt aktiveeriv. Unetuse riski vähendamiseks anda teine annus enne kl 15. Mõjutab seksuaalfunktsiooni vähe või üldse mitte. Vältida agiteeritud patsientidel ja epilepsiaga patsientidel.

Lisa 10. Antipsühhootikumide soovituslikud annused

Modifitseeritud Ameerika Psühhiaatrite Seltsi 2007. aasta ja California töögrupi 2008. aasta ravijuhendite järgi, Eesti Ravimiregister (16, 17, 85)

Ravim	Annus	Märkused
Risperidoon	Algannus: 0,5 mg x 2 Max: 2 mg x 2	Ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed sagedasemad annuses 2 mg. Monitoorida HbA1C, Glc ja kolesterooli iga kolme kuu järel.
Olansapiin	Algannus: 5 mg x 1 Max: 10 mg x 1	
Kvetiapiin	Algannus: 12,5 mg x 2 või 25 mg x 1 (õhtul) Max: 200 mg x 2	Terapeutiline annus ei ole väga kindlalt teada. Rohkem sedeeriv. Ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid vähe (sarnaselt platseebole).

Lühendid:

HbA1C – glükohemoglobiin

Glc – glükoos

Lisa 11. Bensodiasepiinide soovituslikud annused

Modifitseeritud Ameerika Psühhiaatrite Seltsi 2007. aasta ravijuhendi järgi, Eesti Ravimiregister (16, 85)

Ravim	Annus	Märkused
Lorasepaam	Algannus: 0,5 mg x 3 Max: 2,5 mg päevas (võib jaotada 2–3 üksikannuseks)	Kasutada vajadusel, võimalikult lühiajaliselt.
Oksasepaam	Algannus: 10–20 mg Max: 10–20 mg x 3	Imendub aeglasemalt, seega ei ole hea valik vastavalt vajadusele kasutamiseks. Kasutada võimalikult lühiajaliselt.

Kasutatud kirjandus

1. Linnamägi, Ü., Vahter, L., Jaanson, K., Tomberg, T., Lüüs, S-M., Gross-Paju, K., *et al.* Dementsuse ravijuhend Eestis - Ravijuhend.ee [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Kättesaadav: <http://www.ravijuhend.ee/juhendid/ravijuhendid/88/Dementsuse-ravijuhend-Eestis>.
2. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007 [cited 2016 Feb 20]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55459/>.
3. Aguirre, E., Woods, R. T., Spector, A., Orrell, M. Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2013 Jan; 12(1):253–62.
4. Woods, B., Aguirre, E., Spector, A. E., Orrell, M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2:CD005562.
5. Olazarán, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser. T., *et al.* Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30(2):161–78.
6. Bahar-Fuchs, A., Clare, L., Woods, B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5(4):35.
7. Blankevoort, C. G., van Heuvelen, M. J. G., Boersma, F., Luning, H., de Jong, J., Scherder, E. J. A. Review of effects of physical activity on strength, balance, mobility and ADL performance in elderly subjects with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30(5):392–402.
8. Anne, N., McLaren, M. A. L., Callahan. M. C. Systematic Review of Non-Pharmacologic Interventions to Delay Functional Decline in Community-Dwelling Patients with Dementia. *Aging Ment Health* 2013 August; 17(6): 655–666.
9. McDermott, O., Crellin, N., Ridder, H. M., Orrell, M. Music therapy in dementia: a narrative synthesis systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Aug; 28(8):781–94.
10. Neal, M., Barton Wright, P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3):CD001394.
11. Livingston, G., Johnston, K., Katona, C., Paton, J., Lyketsos, C. G. 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 Nov; 162(11):1996–2021.
12. Prince, M., Anders, W., Guerchet, M., Ali, G., Wu, Y., Prina, M. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2015. Available from: <http://www.worldalzreport2015.org/>.

13. Tanna, S. Alzheimer Disease and other Dementias Background Paper 6.11 [Internet]. 2013. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf.
14. Linnamägi, Ü. Alzheimeri tõve riskiteguritest. *Eesti Arst*. 2014; 93(2):90–4.
15. Hort, J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, B. O., Rektorova I, *et al.* EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010 Oct; 17(10):1236–48.
16. APA Work Group on Alzheimer's Disease and other Dementias: Rabins, P. V., Blacker, D., Rovner, B. W., Rummans, T., Schneider, L. S., *et al.* American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007 Dec; 164(12 Suppl):5–56.
17. Segal-Gidan, F., Cherry, D., Jones, R., Williams, B., Hewett, L., Chodosh, J., *et al.* Alzheimer's disease management guideline: update 2008. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May; 7(3):e51–9.
18. Boustani, M., Peterson, B., Hanson, L., Harris, R., Lohr, K. N. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2003 Jun 3; 138(11):927–37.
19. Moore, A., Patterson, C., Lee, L., Vedel, I., Bergman, H. Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians. *Can Fam Physician Med Fam Can*. 2014 May; 60(5):433–8.
20. Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., *et al.* Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13; (1):CD011145.
21. Pinto, E., Peters, R. Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27(3):201–13.
22. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011 May; 7(3):263–9.
23. Cordell, C. B., Borson, S., Boustani, M., Chodosh, J., Reuben, D., Verghese, J, *et al.* Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's Dement* 9 2013 141–150.

24. Rahvusvaheline haiguste ja nendega seotud terviseprobleemide statistiline klassifikatsioon. RHK-10 [Internet]. [cited 2017 Jun 13]. Kättesaadav: https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/E-tervis_ja_e-tervisetoend/kaesiraamat.pdf.
25. Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., *et al.* Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8; 56(9):1143–53.
26. Clarfield, A. M. The Decreasing Prevalence of Reversible Dementias. An updated Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003 Oct 13 163182219-29 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557220>.
27. Ühendlabori käsiraamat [Internet]. [cited 2017 Mar 29]. Kättesaadav: <http://www.kliinikum.ee/yhendlabor/analueeside-taehestikuline-register>.
28. Watkins, C. C., Treisman, G. J. Cognitive impairment in patients with AIDS - prevalence and severity. *HIVAIDS Auckl NZ*. 2015; 7:35–47.
29. Blanc, F., Philippi, N., Cretin, B., Kleitz, C., Berly, L., Jung, B., *et al.* Lyme neuroborreliosis and dementia. *J Alzheimers* 2014; 41(4):1087–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24762944>.
30. Gauthier, S., Patterson, C., Chertkow, H., Gordon, M., Herrmann, N., Rockwood, K., *et al.* Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J CGJ*. 2012 Dec; 15(4):120–6.
31. Health Quality Ontario. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2014; 14(1):1–64.
32. Beynon, R., Sterne, J. A. C., Wilcock, G., Likeman, M., Harbord, R. M., Astin, M., *et al.* Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2012 Jun 6; 12:33.
33. McGhee, D. J. M., Ritchie, C. W., Thompson, P. A., Wright, D. E., Zajicek, J. P., Counsell, C. E. A systematic review of biomarkers for disease progression in Alzheimer's disease. *PloS One*. 2014; 9(2):e88854.
34. Ritchie, C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Takwoingi, Y., Flicker, L., Mason, S. E., *et al.* Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10; (6):CD008782.
35. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., *et al.* CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016 Jun; 15(7):673–84.
36. Mo, J-A., Lim, J-H., Sul, A-R., Lee, M., Youn, Y. C., Kim, H-J. Cerebrospinal fluid β -amyloid1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer's disease--systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2015; 10(2):e0116802.

37. Micanovic, C., Pal, S. The diagnostic utility of EEG in early-onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2014 Jan; 121(1):59–69.
38. Bruni, A. C., Conidi, M. E., Bernardi, L. Genetics in degenerative dementia: current status and applicability. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Sep; 28(3):199–205.
39. Bird, T. D., Alzheimer disease overview. In: Adam, M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J., Mefford H. C., *et al.*, editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>.
40. Filippi, M., Agosta, F., Barkhof, F., Dubois, B., Fox, N. C., Frisoni, G.B., *et al.* EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 2012; 19:1487–1511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22900895>.
41. Johnson, K. A., Minoshima, S., Bohnen, N. I., Donohoe, K. J., Foster, N. L., Herscovitch, P., *et al.* Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2013 Jan; 9(1):e – 1–16.
42. Dougall, N. J., Bruggink, S., Ebmeier, K. P. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2004 Dec; 12(6):554–70.
43. Buschert, V., Bokde, A. L. W., Hampel, H. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Sep; 6(9):508–17.
44. Sitzer, D. I., Twamley, E. W., Jeste, D. V. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Aug; 114(2):75–90.
45. Farina, N., Rusted, J., Tabet, N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2014 Jan; 26(1):9–18.
46. Hogan, D. B., Bailey, P., Black, S., Carswell, A., Chertkow, H., Clarke, B., *et al.* Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2008 Nov 4; 179(10):1019–26.
47. Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G. H. M., van Berckel, B. N. M., Scheltens, P., Scherder, E. J. A., *et al.* The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan; 25:13–23.
48. Forbes, D., Forbes, S. C., Blake, C. M., Thiessen, E. J., Forbes, S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 4:CD006489.

49. Baird, A., Samson, S. Music and dementia. *Prog Brain Res.* 2015; 217:207–35.
50. Haberstroh, J., Hampel, H., Pantel, J. Optimal management of Alzheimer's disease patients: Clinical guidelines and family advice. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010; 6:243–53.
51. Rabins, P. V., Rowner, B. W. Guideline Watch (October 2014): Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimerwatch.pdf.
52. Pinquart, M., Sörensen, S. Helping caregivers of persons with dementia: which interventions work and how large are their effects? *Int Psychogeriatr.* 2006 Dec; 18(04):577.
53. Goy, E., Kansagara, D., Freeman, M. A Systematic Evidence Review of Interventions for Non-professional Caregivers of Individuals with Dementia [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2010 [cited 2017 Mar 29]. (VA Evidence-based Synthesis Program Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK49194/>.
54. Griffin, J. M., Meis, L., Greer, N., Jensen, A., MacDonald, R., Rutks, I., *et al.* Effectiveness of Family and Caregiver Interventions on Patient Outcomes Among Adults with Cancer or Memory-Related Disorders: A Systematic Review [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs; 2013 [cited 2017 Mar 29]. (VA Evidence-based Synthesis Program Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148475/>.
55. Birks, J. Cholinesterase inhibitors (ChEIs), donepezil, galantamine and rivastigmine are efficacious for mild to moderate Alzheimer's disease | Cochrane [Internet]. [cited 2017 Mar 29]. Available from: /CD005593/DEMENTIA_cholinesterase-inhibitors-cheis-donepezil-galantamine-and-rivastigmine-are-efficacious-mild-moderate.
56. Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Subbiah, P., Whalen, E., *et al.* A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001 Aug 28; 57(4):613–20.
57. Winblad, B., Kilander, L., Eriksson, S., Minthon, L., Båtsman, S., Wetterholm, A-L., *et al.* Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet Lond Engl.* 2006 Apr 1; 367(9516):1057–65.
58. Dearthoff, W., Feen, E., Grossberg, G. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging.* 2015; 32(7):537–47.
59. Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., Jonas, D. E. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(2):211–25.

60. Matsunaga, S., Kishi, T., Iwata, N. Memantine Monotherapy for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta- Analysis. PLOS ONE 2015; 10(4):e0123289.
61. Schmidt, R., Hofer, E., Bouwman, F., Buerger, K., Cordonnier, C., Fladby, T., *et al.* EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2015; 22(6):889–98.
62. Nourhashémi, F., Olde Rikkert, M. G., Burns, A., Winblad, B., Frisoni, G. B., Fitten, J., *et al.* Follow-up for Alzheimer patients: European Alzheimer Disease Consortium position paper. J Nutr Health Aging. 2010 Feb; 14(2):121–30.
63. Herrmann, N., Black, S. E., Li, A., Lanctôt, K. L. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. Int Psychogeriatr. 2011 May; 23(4):539–45.
64. Adams, T., Page, S. New pharmacological treatments for Alzheimer's disease: implications for dementia care nursing. J Adv Nurs. 2000 May; 31(5):1183–8.
65. Badrakalimuthu, R. Shared Care Guideline: Management of Patients receiving Cholinesterase Inhibitors. [cited 2017 Mar 29]; (2014). Available from: <http://www.southernhealth.nhs.uk/about/policies/?EntryId41=70998>.
66. Gardette, V., Andrieu, S., Lapeyre-Mestre, M., Coley, N., Cantet, C., Ousset, P.-J., *et al.* Predictive factors of discontinuation and switch of cholinesterase inhibitors in community-dwelling patients with Alzheimer's disease: a 2-year prospective, multicentre, cohort study. CNS Drugs. 2010 May; 24(5):431–42.
67. Kleinberg, A. Depressiooni ravijuhend perearstidele - Eesti Arst - Eesti Arstide Liidu ajakiri [Internet]. [cited 2017 May 7]. Kättesaadav: <http://eestiart.ee/depressiooni-ravijuhend-perearstidele/>.
68. Brodaty, H., Arasaratnam, C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. Am J Psychiatry. 2012 Sep; 169(9):946–53.
69. Kverno, K. S., Black, B. S., Nolan, M. T., Rabins, P. V. Research on treating neuropsychiatric symptoms of advanced dementia with non-pharmacological strategies, 1998-2008: a systematic literature review. Int Psychogeriatr. 2009 Oct; 21(5):825–43.
70. Millán-Calenti, J. C., Lorenzo-López, L., Alonso-Búa, B., de Labra, C., González-Abraldes, I., Maseda, A. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. Clin Interv Aging. 2016; 11:175–84.
71. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics [Internet]. [cited 2017 Mar 21]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm124830.htm>.
72. Recommendations on palliative care and treatment of older people with Alzheimer's disease and other progressive dementias [Internet]. 2013. Available

- from: <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=xhe-DLmfNb4%3D>.
73. Sotsiaalhoolekande seadus – Riigi Teataja [Internet]. [cited 2017 Mar 29]. Kättesaadav: <https://www.riigiteataja.ee/akt/130122015005?leiaKehtiv>.
 74. Fox, P., Maslow, K., Zhang, X. Long-term care eligibility criteria for people with Alzheimer’s disease. *Health Care Financ Rev.* 1999; 20(4):67–85.
 75. Simmons, P., Richardson, B., Mullan, E., Katona, C., Walker, Z., Orrell, M. Eligibility criteria for elderly mentally ill continuing-care National Health Service patients: are they being met and do they need revision? *Age Ageing.* 2001 May; 30(3):243–9.
 76. Estonian | interRAI Catalog [Internet]. [cited 2017 May 24]. Available from: <https://catalog.interrai.org/language/estonian>.
 77. Liiklusseadus – Riigi Teataja [Internet]. [cited 2017 Mar 29]. Kättesaadav: <https://www.riigiteataja.ee/akt/117032011021>.
 78. Mootorsõidukijuhi ja mootorsõiduki juhtimisõiguse taotleja ning trammijuhi ja trammi juhtimisõiguse taotleja tervisekontrolli tingimused ja kord ning tervisenõuded, sealhulgas meditsiinilised vastunäidustused, mille korral mootorsõiduki ja trammi juhtimine ei ole lubatud – Riigi Teataja [Internet]. [cited 2017 Mar 29]. Kättesaadav: <https://www.riigiteataja.ee/akt/116062015009>.
 79. Reger, M. A., Welsh, R. K., Watson, G. S., Cholerton, B., Baker, L. D., Craft, S. The relationship between neuropsychological functioning and driving ability in dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology.* 2004 Jan; 18(1):85–93.
 80. Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., *et al.* EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012 Sep; 19(9):1159–79.
 81. Dubinsky, R., Stein, A., Lyons, K. Practice parameter: Risk of driving and Alzheimer’s disease (an evidence-based review. *Neurology.* 2000; 2205-2211(54):2205–11.
 82. Snyder, C. H. Dementia and driving: autonomy versus safety. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005 Oct; 17(10):393–402.
 83. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov; 12(3):189–98.
 84. Mungas, D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics.* 1991 Jul; 46(7):54–8, 63, 66.
 85. Ravimiregister [Internet]. [cited 2017 May 23]. Kättesaadav: <http://ravimiregister.ravimiamet.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>.
 86. Pollock, B. G., Mulsant, B. H., Rosen, J., Mazumdar, S., Blakesley, R. E., Houck, P. R., *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 Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2007 Nov; 15(11):942–52.
-
-

ISBN 9949-585-51-1



9 789949 585519