

Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí

Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia

Souhrn

Úvod: Cílem těchto doporučení pro léčbu demence je prezentovat vědecky podložené postupy léčby pro potřebu praktických neurologů, geriatrů, psychiatrů a dalších specialistů zabývajících se péčí o nemocné s demencí. Hlavním těžištěm práce je terapie Alzheimerovy nemoci, ale obsahuje také doporučení týkající se ostatních typů demencí. **Metody:** Materiál vychází z revize EFNS guidelines a je doplněn o některé aktuální poznatky a zmínky o českých specifikách. Doporučení se opírá o vědecké originální práce, metaanalýzy a systematické přehledové články na toto téma publikované do ledna 2007. **Výsledky:** Práce předkládá doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci, vaskulární demence, Parkinsonovy nemoci s demencí a demence s Lewyho tělísky. Dále zahrnuje stručné informace o monitoraci terapie a léčbě behaviorálních a psychiatrických symptomů demence. **Závěr:** Materiál by měl vést k racionálnímu a efektivnímu postupu léčby nejčastějších typů demence v souladu s medicínou založenou na důkazech.

Abstract

Background: The aim of this guideline concerning therapy of dementia is to present a peer-reviewed, evidence-based statement in order to guide the practice of neurologists, geriatricians, psychiatrists, and other specialized physicians responsible for the care of patients with dementia. The main focus is the therapy of Alzheimer's disease, but many of the recommendations apply to dementia disorders in general. **Methods:** The material is derived from revised EFNS guidelines and it is assembled with current findings and notations particular to Czech specifications. Evidence from original research reports, meta-analysis, and systematic reviews, published before January 2007 was considered in the writing the guidelines. **Results:** The task in writing this guideline proposes recommended treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy Bodies. It also contains information about monitoring treatment, as well as treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia. **Conclusion:** This guideline may contribute to the rational therapy proceeding in the most common dementia disorders according to evidence-based medicine.

Materiál vychází z EFNS guidelines [1] a je doplněn o některé aktuální poznatky a zmínky o českých specifikách.

K. Sheardová¹, J. Hort², R. Rusina³, A. Bartoš⁴, V. Línek⁵, P. Rössner⁶, I. Rektorová¹ za Sekci kognitivní neurologie České neurologické společnosti ČLS JEP

¹I. neurologická klinika LF MU, FN U sv. Anny, Brno

²Neurologická klinika 2. LF UK, FN Motol, Praha

³Neurologická klinika FTN a IPVZ, Praha

⁴Neurologická klinika 3. LF UK, FN Královské Vinohrady, Praha a Psychiatrické centrum Praha

⁵Neurologická klinika 1. LF, VFN, Praha

⁶Neurologické oddělení, Nemocnice s poliklinikou v Novém Jičíně



MUDr. Kateřina Sheardová
I. NK LF MU a FN U sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
tel. 543 182 645
e-mail: ksheard@sendme.cz

Klíčová slova

Alzheimerova nemoc – demence – guidelines – terapie – vaskulární demence

Key words

Alzheimer's disease – dementia – guidelines – therapy – vascular dementia

Úvod

Základem péče o pacienty s demencí je spolupráce lékařů prvního sledu s odborníky specializujícími se na demence (neurolog, psychiatr, geriatr). Specialista by měl pacienta sledovat v pravidelných intervalech za účelem 1) stanovení diagnózy, 2) zhodnocení kognitivních a hybných příznaků, poruch chování a nálady a posouzení míry soběstačnosti, 3) výběru vhodné léčby základního onemocnění, 4) zajištění léčby komorbidit a komplikací základního onemocnění, 5) informování o možnostech pomoci v péči o pacienta (kontakty na pečovatelské služby, Alzheimerovskou společnost, denní stacionáře atd).

Pacient by měl absolvovat pravidelné kontroly společně se svým pečovatelem. S pacientem a pečovatelem by měla být diskutována realistická očekávání efektu léčby a nežádoucí účinky. Je-li přítomen těžký neurologický deficit, mělo by být pečlivě zváženo, nakolik je celkové postižení pacienta způsobeno tělesnou a na kolik kognitivní příčinou, a jak bude léčba jednotlivých příznaků v tomto kontextu cílena.

Léčba Alzheimerovy nemoci (AN) Inhibitory acetylcholinesterázy

Centrálně působící inhibitory acetylcholinesterázy (iAChE) patří mezi první léky schválené pro specifickou symptomatickou terapii AN. V současnosti jsou k dispozici **donepezil, rivastigmin a galantamin**. Podávání těchto léků vychází z obecně přijímané tzv. cholinergní hypotézy, podle níž u AN převažuje deficit cholinergní neurotransmise, jehož tíže koreluje s mírou postižení kognitivních funkcí. Jejich účinnost byla potvrzena mnoha randomizovanými, placebem kontrolovanými klinickými studiemi [2–7].

Dle doporučení britského veřejného zdravotního úřadu National Institute for Clinical Excellence (NICE) z roku 2001 by iAChE měly být určeny pro terapii lehké až středně těžké demence [8]. Podobná doporučení vydala ve stejném roce i Americká neurologická akademie ve Spojených státech [9].

Nejdelší placebem kontrolovaná studie s donepezilem bez přerušení terapie prokázala trvání efektu léčby nejméně rok po nasazení [10,11]. Následné studie sledující trvalejší efekt léčby, až 5 let, poukazují na pomalejší progresi symptomů u léčených pacientů.

Tyto výsledky jsou však limitovány zkrácením způsobeným častějším vyřazováním pacientů v průběhu léčby a srovnáváním výsledků pouze s hypotetickým modelem předpokládaného vývoje neléčeného onemocnění [12–14]. Inhibitory AChE zlepšily nejen kognitivní funkce a funkční stav pacientů, ale také příznivě ovlivnily poruchy chování a psychických příznaků, a to ve všech stadiích demence [15,16].

Memantin

Dalším lékem pro léčbu AN je memantin. Má odlišný mechanismus účinku než iAChE. Je nekompetitivním antagonistou glutamátových N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů. Blokuje jejich chronickou hyperaktivitu, a tím i zvýšený apoptózu-indukující vtok vápníku do neuronů, což je považováno za jeden z patogenetických mechanismů u AN. Rozsáhlé randomizované placebem kontrolované studie s memantinem u středně těžké až těžké AN prokázaly jeho efekt jak v monoterapii [17], tak v kombinaci s donepezilem [18]. V terapii lehké demence dosud žádná práce publikována nebyla. Tyto studie včetně souborné metaanalýzy [19] prokazují významné zlepšení v testech hodnotících kognitivní funkce, celkovou výkonnost, psychické příznaky a poruchy chování při srovnání s placebovou skupinou.

Další možnosti farmakoterapie

K léčbě AN se zkoušela řada léků – ginkgo biloba, nesteroidní antirevmatika (NSA), estrogény a statiny, Cerebrolysin. V současné době není v této indikaci dostatek důkazů potvrzujících jejich účinek.

Dosud provedené studie s ginkgo biloba mají zatím příliš nekonzistentní výsledky, aby mohly být jednoznačně interpretovány, a k ověření jeho účinku je třeba provést rozsáhlou studii s použitím moderní metodologie [20].

Jediná publikovaná placebem kontrolovaná studie s podáváním vitamínu E u pacientů se středně těžkou demencí naznačuje možnost zpomalení progresu onemocnění [21], ale její výsledky nejsou natolik průkazné, aby bylo možné doporučit plošně podávání vitamínu E v terapii AN. Navíc se zdá, že vysoké dávky vitamínu E mohou zvýšit mortalitu pacientů [22].

Prospektivní studie s NSA dosud nepotvrdily předpokládaný vliv na progresi AN a jejich dlouhodobé užívání je spojeno s řadou nežádoucích účinků [23–25].

Metaanalýza dostupných dat o použití statinů v terapii demencí nenalezla dostatečné důkazy pro jejich použití jako prevence AN [26].

Studie s podáváním estrogenu u postmenopauzálních žen, stejně jako jejich metaanalýza, neprokázaly vliv na kognitivní funkce při jejich dlouhodobém podávání, a tudíž nejsou indikovány jako léčba demence [27–29]. Do 65 let mohou působit preventivně. Naopak dlouhodobé užívání estrogenu s progestinem nad 65 let může riziko demence zvyšovat [30].

Ani další léky jako selegilin, nicergolin, nimodipin, piracetam či Cerebrolysin [31] nejsou dle výsledků metaanalytických studií pro léčbu AN doporučeny.

Doporučení pro terapii Alzheimerovy nemoci

U pacientů s AN je doporučeno nasazení terapie iAChE (donepezil, galantamin, nebo rivastigmin), jakmile je určena diagnóza, s přihlédnutím k očekávanému prospěchu ve srovnání s rizikem terapie. U pacientů se středně těžkou až těžkou AN je možno zvážit nasazení memantinu v monoterapii či v kombinaci s iAChE opět s ohledem na očekávaný efekt a bezpečnost léčby.

V současné době není dostatek důkazů pro použití ginkgo biloba, NSA, nootropik, selegilinu, estrogenu, vitamínu E, statinů či Cerebrolysinu v terapii a prevenci AD.

Mírný kognitivní deficit (MCI), jehož prevalence se v populaci nad 65 let uvádí mezi 12–18 %, je heterogenní skupinou onemocnění, z níž progreduje do demence jen asi 10–12 % pacientů za rok. Z dosud provedených studií nevyplývá jednoznačné doporučení pro terapii MCI. Současným těžištěm výzkumu je hledání biologických markerů, které by pomohly blíže specifikovat skupinu nemocných, u nichž je vyšší riziko progresu do demence [32].

Léčba vaskulární demence (VaD)

Inhibitory acetylcholinesterázy

Jelikož u VaD se rovněž předpokládá cholinergní deficit korelující s tíží demence, byla zjišťována účinnost iAChE u pacientů s čistou

vaskulární i smíšenou demencí (tedy kombinací VaD a AN). V několika rozsáhlých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s donepezilem bylo zjištěno signifikantní zlepšení jak v kognitivních a globálních škálách, tak ve škálách behaviorálních a v aktivitách denního života v porovnání s placebem [33, 34].

U rivastigminu byl rovněž zjištěn efekt na vaskulární kognitivní deficit, ale chybí placebem kontrolovaná dvojitě slepá studie [35]. Z dostupné metaanalýzy vyplývá, že prospěšný v léčbě vaskulární demence by mohl být i galantamin, ale jeho použití je spojeno s poměrně častými vedlejšími účinky a předčasným vysazením [36].

K výsledkům je však třeba přistupovat obezřetně, neboť ve většině studií nebyl dosud podrobněji zohledněn typ cévního postižení – zejména rozdíl mezi mírou postižení šedé a bílé hmoty, resp. rozdíl mezi teritoriálními infarkty, strategicky uloženým infarktem a multiinfarktovou leukoencefalopatií, kde lze očekávat rozdílné efekty léčby.

Memantin

Metaanalýza dvou 6měsíčních randomizovaných placebem kontrolovaných studií s memantinem u mírné až střední VaD prokázala zlepšení kognice a dobrou toleranci léku [19]. Srovnání dalších kratších studií s memantinem u pacientů s VaD a s demencí bez bližší specifikace došla k závěru, že pacienti s mírnou a střední demencí užívající memantin mají pomalejší kognitivní deterioraci během 28 týdnů léčby, avšak tento efekt nebyl klinicky zřejmý. Lék je dobře tolerován a má malý výskyt nepříznivých účinků [19].

Antiagregancia a další léky

Metaanalýza dostupných studií s užitím kyseliny acetylsalicylové (ASA) nenalezla dostatek důkazů pro potvrzení účinnosti tohoto léku v terapii VaD i přes jeho obecně rozšířené použití [37].

Použití pentoxyphyllinu u VaD nemá statisticky významnější efekt na zlepšení kognitivních funkcí než placebo, jak vyplývá ze čtyř randomizovaných dvojitě slepých a placebem kontrolovaných studií [38].

Stejně tak použití nimodipinu u multiinfarktové demence nepřineslo žádné zlepšení

v kognitivních, funkčních ani globálních škálách [39].

Doporučení pro terapii vaskulární demence

U pacientů s mírnou až středně těžkou VaD by mělo být zváženo nasazení iAChE (t.č. jsou důkazy alespoň pro donepezil). V této indikaci nejsou dostatečné podklady pro použití memantinu v léčbě VaD, ani pro použití ASA, ginkgo biloba, antagonistů kalciových kanálů nebo pentoxyfylinu.

Měla by být zajištěna léčba cévních rizikových faktorů. Velmi důležitá je důsledná léčba hypertenze (snižování krevního tlaku u hypertoniků může snižovat riziko rozvoje demence ve vyšším věku) a interních onemocnění [40], které jsou u pacientů s VaD časté.

Terapie Parkinsonovy choroby s demencí (PDD) a demence s Lewyho tělísky (LBD)

U těchto nemocí dochází rovněž k výraznému cholinergnímu deficitu, a proto i u těchto demencí byly testovány iAChE. Otevřené studie s malými počty pacientů a kazuistická sdělení s donepezilem, rivastigminem a galantaminem udávají ve většině případů zlepšení kognice i neuropsychiatrických symptomů, zejména zrakových halucinací, bez výrazného zhoršení parkinsonské symptomatiky [41].

Poslední velká placebem kontrolovaná studie s rivastigminem prokázala významné zlepšení v obou hlavních sledovaných parametrech – kognici i celkovém stavu. Rovněž zlepšila pozornost a exekutivní funkce, tj. funkce vázané na frontální laloky (tyto funkce zajišťují správné naplánování, zahájení, a monitorování prováděného úkolu a udržení pozornosti za účelem dosažení určitého specifického cíle). Motorická skóre se nelišila od placebem kontrolované skupiny [42].

Při léčbě LBD rivastigmin zlepšil psychomotorické tempo a neuropsychiatrické symptomy, aniž by zhoršil motorickou výkonnost léčených pacientů [43]. Účinnost memantinu u LBD nebyla dosud zkoumána.

Doporučení pro léčbu Parkinsonovy choroby s demencí a demencí s Lewyho tělísky

U pacientů s PDD a LBD lze zvážet terapii iAChE (t.č. jsou důkazy pro rivastigmin, který

je již v této indikaci schválen k úhradě pojišťovnou v ČR). Není dostatek důkazů pro použití memantinu v terapii PDD a LBD.

Doporučení pro monitoraci terapie iAChE a memantinu

Dlouhodobé sledování pacienta na terapii by mělo být zaměřeno na kompliance, efektivitu (vliv na kognitivní funkce, aktivity denního života a behaviorální symptomy) a nežádoucí účinky. U pacientů s kardiologickým onemocněním nebo kardiovaskulárními rizikovými faktory je vhodné provést před nasazením kognitivní EKG vyšetření, které by bylo možno v případě nutnosti zopakovat a srovnat. V případě rychlé progresy příznaků demence je ke zvážení pokusné vysazení terapie, s dalším častějším sledováním pacienta. Dojde-li k ještě výraznějšímu zhoršení, terapie by měla být znovu nasazena, je ke zvážení vyzkoušet jiný preparát iAChE, než pacient dosud medikoval.

Doporučení pro terapii dalších onemocnění s demencí

Zatím nelze doporučit konkrétní vhodné léky pro terapii vzácnějších typů degenerativních demencí, jako např. Huntingtonovy chorey, frontotemporální demence (FTD), progresivní supranukleární paralýzy (PSP) nebo kortikobazální degenerace (CBD). Chybí větší randomizované, kontrolované studie pro iAChE i memantin. Léčba těmito kognitivní nemá tedy své teoretické opodstatnění.

V malých studiích měly inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) u FTD sporné pozitivní výsledky [44,45]. Specifická terapie by měla být v budoucnu zavedena dle etiologie jednotlivých demenciálních onemocnění. Vždy je nutné myslet na léčitelnou příčinu demencí, především na metabolické demence a normotenzní hydrocefalus, který je dobře řešitelný shuntovou operací.

Léčba behaviorálních a psychiatrických symptomů demence (BPSD)

Tyto symptomy často zatěžují pacienta a pečovatele více než kognitivní deficit a mohou si vyžádat i urgentní intervenci [46]. Náhly vznik nebo zhoršení symptomů, jako jsou halucinace, insomnie, anxieta, agresivita, apatie nebo deprese, může být způsobeno

nasedajícím deliriem. Proto je vhodné u pacienta provést interní vyšetření, pátrat po známkách infekce a změnách v medikaci [47]. Léky zhoršující zmatenost, například anticholinergika, jsou kontraindikovány.

Dále je možné zapojit psychosociální a behaviorální intervence s asistencí Alzheimerovské společnosti nebo pečovatelské služby.

V případě neúspěchu nefarmakologických přístupů je nutno použít farmakoterapii. V této souvislosti jsou stále častěji zmiňovány iAChE. Metaanalýza z 29 kontrolovaných studií prokázala mírný pozitivní vliv iAChE na neuropsychiatrické symptomy a funkční stav pacientů, bez rozdílu mezi jednotlivými zmiňovanými léky [48]). Rivastigmin zlepšil apatii, anxieta, bludy a halucinace u LBD [43], galantamin redukoval neuropsychiatrické symptomy u mírné a střední AN [49].

I když efekt iAChE na BPSD u AN a jiných demenci je průkazný, je často nutno použít v kombinaci další léky. Základem terapie jsou atypická antipsychotika, která sice ovlivňují i ostatní psychiatrické symptomy kromě agresivity [50], ale často je léčba spojena s nežádoucími účinky, jako je sedace, extrapyramidové příznaky a pády. Retrospektivní sledování pacientů léčených typickými i atypickými neuroleptiky prokázalo zvýšené riziko úmrtí u starších osob [51]. Toto pozorování platí zejména pro pacienty s LBD, u kterých je riziko úmrtí zvýšeno 2–3× [52].

Pro léčbu deprese, která často provází demenci, jsou vhodná SSRI a další nová antidepressiva, jelikož nemají anticholinergní účinky jako tricyklická antidepressiva. U FTD mohou SSRI zlepšovat emoční labilitu a kompulzivní chování, což v podstatě platí i pro ostatní typy demencí [46].

Doporučení pro léčbu poruch chování a psychiatrických symptomů u demence

Lékaři, kteří pečují o pacienty s demencí, by měli mít na zřeteli, že je velmi důležité léčit behaviorální a psychiatrické symptomy, a měli by vyloučit jinou organickou příčinu těchto symptomů. Měla by být použita cílená nefarmakologická intervence, např. zvýšené osvětlení přes den bránící spánkové inverzi, kognitivní trénink, reminiscenční terapie, či tzv. „copping strategie“ pro léčbu halucinací s cílem uchování alespoň částeč-

ného náhledu (organických halucinací), a potom i farmakologická intervence. Klasická i atypická antipsychotika mohou vyvolat závažné nežádoucí účinky, a proto by měla být používána obezřetně.

Současná regulační omezení pro preskripční léčby

Odborné doporučení se částečně rozchází s poslední verzí preskripčních omezení zdravotních pojišťoven.

V současnosti je pojišťovnami požadováno rozmezí minimal state examination testu (MMSE) pro léčbu 20–13 (iAChE), resp. 6–17 (memantin), kontroly po 3 měsících a vysazení při poklesu větším než 2 body či při zlepšení nad 20 bodů. Tato doporučení jsou českým specifíkem, které nemá oporu ve většině zahraničních guidelines, a proto by byla vhodná jejich revize. Specifická terapie iAChE je tč. v ČR schválena pouze pro AN a nově i pro PDD, včetně úhrady (u posledně jmenované diagnózy platí však jen pro rivastigmin).

Odborná doporučení se liší především v těchto bodech:

1. Léčba iAChE by měla být schválena nejen pro AN a PDD, ale i pro VaD, smíšené demence a LBD.
2. Největší efekt přináší léčba v raných stádiích AN. V současnosti právě pro výkon MMSE 24–20 není léčba hrazena.
3. Nevysazovat léčbu při poklesu MMSE o více než 2 body za 3 měsíce ani při zlepšení nad horní hranici povoleného rozsahu.

Literatura

1. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B. EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: 11–26.
2. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1999; 318: 633–638.
3. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre,

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Donepezil Study Group. Dementia* 1996; 7: 293–303.

4. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158: 1021–1031.
5. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology* 2000; 54: 2261–2268.
6. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology* 2000; 54: 2269–2276.
7. Brodaty H, Cory-Bloom J, Potocnik FC, Tryen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2005; 20: 120–132.
8. NICE. Alzheimer's disease – donepezil, rivastigmine and galantamine. NICE Technology Appraisal Guidance – No 19. 2001 www.nice.org.uk (accessed February 24, 2006).
9. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9): 1154–1166.
10. Winblad B, Engedal K, Soininen H et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489–495.
11. Mohs RC, Doody RS, Morris JC et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481–488.
12. Pirttala T, Wilcock G, Truyen L, Damaraju CV. Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial. *European Journal of Neurology* 2004; 11: 734–741.
13. Rogers S, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10: 195–203.
14. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm A-L, Haglund A, Zhang R, Schindler R and the Do-

- nepezil Nordic Study Group. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: Effects of early and continuous therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Impairment* 2006; 21: 353–361.
15. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613–620.
16. Seltzer B, Zolnouri B, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J et al. Donepezil „402” study group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Archives of Neurology* 2004; 61: 1852–1856.
17. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1333–1341.
18. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291: 317–324.
19. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 3. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub4.
20. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 4. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.
21. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1216–1222.
22. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005; 142: 37–46.
23. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197–201.
24. Aisen PS, Davis KL, Berg JD et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000; 54: 588–593.
25. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, Norman BA et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004; 62: 66–71.
26. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; Issue 3. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.
27. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 1007–1015.
28. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. *Archives of Neurology* 2003; 60: 209–212.
29. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Hupfert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; Issue 3. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.
30. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 2651–2662.
31. Wei, He, Wang. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of AD. *J Neural Transm* 2007.
32. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(2): 15–38.
33. Black S, Roman GC, Geldmacher DS et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323–2330.
34. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479–486.
35. Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 2. Art. No.: CD004744. DOI: 10.1002/14651858.CD004744.pub2.
36. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD004746. DOI: 10.1002/14651858.CD004746.pub2.
37. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; Issue 4. Art. No.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858.CD001296.
38. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 2003; 17: 46–54.
39. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *Journal of Neurological Science* 2000; 175: 116–123.
40. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeau S et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2046–2052.
41. Aarsland D, Mosimann UP, McKeith IG. Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2004; 17: 164–171.
42. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2509–2518.
43. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T, Perry EK. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: Preliminary findings from an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000; 15: 387–392.
44. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *European Neurology* 2003; 49: 13–19.
45. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 400–408.

46. McKeith IG, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005; 4: 735–742.
47. Gustavson AR, Cummings JL. Assessment and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's disease. In: Richter RW, Richter ZR (Eds). *Alzheimer's Disease. A Physician's Guide to Practical Management*. New Jersey: Humana Press 2004: 371–385.
48. Trinh NH, Hoblyn J., Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289: 210–216.
49. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
50. O'Brien JT, Ballard CG. Treating behavioural and psychological signs in Alzheimer's disease (editorial). *British Medical Journal* 1999; 319: 138–139.
51. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *New England Journal of Medicine* 2005; 353: 2335–2341.
52. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P, Perry EK. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *British Medical Journal* 1992; 305: 673–678.