



**Alcheimera slimības, vaskulāras
demences, Levi ķermenīšu
demences un frontotemporālās
demences
klīniskās vadlīnijas**

Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācija

**RĪGA
2017**

Vadlīniju izstrādātājs

Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācija.

Darba grupa

Anželika Gudreniece, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes locekle, ārste neiroloģe.

Ieva Paegle, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes locekle, ārste neiroloģe.

Guntis Karelis, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes loceklis, Latvijas Neirologu biedrības valdes loceklis, ārsts neirologs, medicīnas doktors, asoc. profesors.

Olga Minibajeva, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas valdes priekšsēdētāja, ārste neiroloģe.

Gundega Gulbe, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas biedre, Rīgas Stradiņa universitātes rezidente neiroloģijas specialitātē.

Zane Kalniņa, Latvijas Neurodeģeneratīvo slimību asociācijas biedre, Rīgas Stradiņa universitātes rezidente neiroloģijas specialitātē.

Vadlīniju mērķis

Vadlīniju mērķis ir uzlabot pacientu ar kognitīviem traucējumiem izmeklēšanu, diagnozes uzstādīšanu, ārstēšanu un tās efektivitāti atbilstoši mūsdienu medicīnas iespējām, lai nodrošinātu labāku dzīves kvalitāti, mazinot kognitīvo un sekundāri funkcionālas nespējas/invaliditātes rašanos un samazinot mirstību slimību komplikāciju dēļ.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju un ieteikumus biežāk sastopamo demenču formu diagnostikā, pacientu novērošanas taktikā.
- Sniegt ieteikumus biežāk sastopamo demenču formu ārstēšanā.
- Sniegt informāciju par kognitīvo funkciju uzlabojošiem preparātiem un to lietošanas indikācijām demenču ārstēšanā.

Paredzamie vadlīniju lietotāji

Neirologi, psihiatri, internisti, ģimenes (vispārējās prakses) ārsti, atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas fakultātes studenti apmācības nolūkā.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- Medicīniskie: pieaugušo pacientu ar kognitīviem traucējumiem ārstēšanas kvalitātes un novērošanas uzlabošana; kognitīvo traucējumu izmeklēšanas plāna pielietošana; vadlīniju lietotāju izglītības līmeņa papildināšana.
- Sociālie: attālināta kognitīvo traucējumu un komplikāciju radītā pacientu dzīves kvalitātes pasliktināšanās.
- Finansiālie: medicīniski pamatota ārstēšanai paredzēto finansiālo resursu izmantošana; samazinātas izmaksas, kas saistītas ar nopietnu kognitīvo traucējumu radīto seku mazināšanu un darba nespēju.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

- Demenču hipodiagnostika vai hiperdiagnostika.
- Vadlīnijās minēto preparātu biežākie blakusefekti norādīti vadlīniju 8.pielikumā „Alcheimera slimības, vaskulāras demences, Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti”.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK 10 klasifikators):

- Alcheimera (*Alzheimer*) slimība (G30);
- Vaskulāra demence (F01);
- Levi (*Lewy*) ķermenīšu demence (G31.8);
- Frontotemporālā demence (G31.0).

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Avoti

1. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2012. gadā publicētās vadlīnijas par ar demenci saistīto slimību diagnosticēšanu un vadīšanu:
EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia, Sobi S., Hort J., Erkinjuntti T., Fladby T., Gainotti G., et al, European Journal of Neurology, 2012; 19: 1159-79 (1).
2. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2010. gadā publicētās vadlīnijas par Alcheimera slimības diagnosticēšanu un vadīšanu:
EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease, Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G., Pirtila T., Popescu B.O., Rektorova I., et al, European Journal of Neurology, 2010; 17: 1236-48 (2).

3. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas 2012. gada publicētās vadlīnijas par neuroattēl diagnostikas pielietojumu demences diagnostikā:
EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia, Filippi M., Agosta F., Barkhof F., Dubois B., Fox N.C., Frisoni G.B., et al, European Journal of Neurology, 2012; 19: 1487-511 (17).
4. Eiropas Neiroloģisko Biedrību Federācijas – Eiropas Neurologu Biedrības/ Eiropas Neurologu akadēmijas 2015. gadā publicētās vadlīnijas par holīnesterāzes inhibitoru un *Memantini hydrochloridum* vienlaicīgu lietošanu vidēji izteiktas un izteiktas Alcheimera slimības gadījumā:
EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease, Schmidt R., Hofer E., Bouwman F.H., Buerger K., Cordonnier C., Fladby T., et al, European Journal of Neurology, 2015; 22: 889-98 (27).
5. Amerikas Sirds Asociācijas/ Amerikas Insulta Asociācijas 2011. gada publicētās vadlīnijas par vaskulāru procesu ietekmi uz kognitīvo traucējumu un demences attīstību: ziņojums veselības aprūpes speciālistiem no Amerikas Sirds Asociācijas/ Amerikas Insulta Asociācijas:
Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association, Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al. Stroke, 2011 Sept; 42(9): 2672-713 (31).



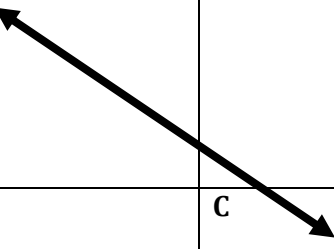


Kritēriji

Vadlīniju izstrādē izmantotas Eiropas Neurologu Biedrību Federācijas (EFNS)/ Eiropas Neurologu Akadēmijas (EAN) vadlīnijas, Amerikas Sirds Asociācijas/ Amerikas Insulta Asociācijas (AHA/ASA) vadlīnijas, elektroniskās medicīniskās datu bāzes PubMed, Cochrane library, ScienceDirect, SpringerLink. Tika atlasīti pēdējos gados publicētie raksti, kuros ietverta būtiska informācija par vadlīnijās apskatītajiem jautājumiem.

Vadlīniju ieteikumu pierādījuma līmenis

Atbilstoši 2010.gada 25.maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469), ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos. Tā kā pierādījumu informācijas avotos norādītie rekomendāciju (ieteikumu) pierādījumu līmeņi definēti atšķirīgi, pierādījumu līmeņu orientējošā savstarpējā atbilstība norādīta 1. un 2. tabulās.

1. tabula **Vadlīniju pierādījumu līmeņi pēc EFNS/EAN** (Eiropas Neuroloģisko Biedrību Federācijas/ Eiropas Neurologu Akadēmijas) **un Noteikumiem Nr.469 un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

Līmenis	EFNS vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi	Savstarpējā atbilstība	Līmenis	Noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi
A	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs I klases pētījums, vai arī vismaz divi konsekventi, pārliecinoši II klases pētījumi		A	Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos par ko veikta metaanalīze
B	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga/nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz viens pārliecinošs II klases pētījums vai nešaubīgi III klases pierādījumi	 	B	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
C	Noteikta kā derīga/jūtīga vai nederīga / nejūtīga diagnostiska metode, vai noteikta kā efektīva, neefektīva vai kaitīga terapeitiska iejaukšanās; vajadzīgs vismaz divi III klases pētījumi		C	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
Labā klīniskā prakse	Rekomendētā labākā prakse, balstīta uz vadlīniju veidošanas		D	Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem

	grupas pieredzi. Parasti balstās uz IV klases pierādījumiem, kas ir klīniski neskaidri, labas klīniskās prakses pieņēmumi var būt noderīgi veselības aprūpē nodarbinātajiem			saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums
--	---	--	--	--

2. tabula **Vadlīniju pierādījumu līmeņi pēc AHA/ASA (Amerikas Sirds Asociācijas/ Amerikas Insulta Asociācijas) un Noteikumiem Nr.469 un to orientējošā savstarpējā atbilstība**

Līmenis	AHA/ASA vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi	Savstarpējā atbilstība	Līmenis	Noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi
A	Dati iegūti no vairākiem nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem un metaanalīzēm	←→	A	Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos par ko veikta metaanalīze
B	Dati iegūti no viena nejaušināta klīniska pētījuma vai lieliem pētījumiem, kas nav nejaušināti	←→	B	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
C	Vienprātīgs ekspertu viedoklis un/ vai nelielu pētījumu, retrospektīvu pētījumu, reģistru dati	↘	C	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
		↘	D	Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums

3. tabula **Vadlīniju pierādījumu klasifikācija diagnostiskām un terapeitiskām metodēm pēc EFNS/EAN** (Eiropas Neuroloģisko Biedrību Federācijas/ Eiropas Neurologu Akadēmijas)

Pierādījumu klase	Pierādījumu klasifikācijas shēma diagnostiskai metodei	Pierādījumu klasifikācijas shēma terapeitiskai metodei
I	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts plašs pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, izmantotas „zelta standarta” metodes, izmeklējums veikts aklā veidā, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	Adekvāti pamatots, prospektīvs, nejaušināts, kontrolēts pētījums ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā vai arī adekvāti pamatots sistemātisks prospektīvu randomizētu klīnisku pētījumu pārskats ar maskētu iznākuma noteikšanu noteiktajā populācijā. Ir sekojošas prasības: <ul style="list-style-type: none"> a. maskēta randomizācija b. skaidri definēts(i) primārais(ie) mērķis (i) c. skaidri definēti iekļaušanas/ izslēgšanas kritēriji d. adekvāta pētījumu atstājušo gadījumu uzskaitē ar pietiekami zemu to skaitu e. svarīgākie bāzes rādītāji ir atspoguļoti un ir līdzīgi starp ārstēšanas grupām vai arī tiek izmantotas atbilstošas statistiskas korekcijas
II	Prospektīvs pētījums, kurā ietverts šauršs pacientu spektrs ar iespējamo patoloģiju, vai arī labi dizainēts retrospektīvs pētījums, ietverot plašu pacientu spektru ar noteikto patoloģiju (pēc „zelta standarta”), salīdzinot ar plaša spektra kontroles grupu, kur tests ir veikts aklos apstākļos, nodrošinot testa diagnostisko precizitāti	Prospektīvs saskaņotu grupu kohortas pētījums noteiktajā populācijā ar maskētu iznākuma vērtēšanu, kas atbilst augšminētiem a-e kritērijiem, vai arī nejaušināts kontrolēts pētījums noteiktajā populācijā, kam nav viena no a-e kritērijiem
III	Pieredze no retrospektīva pētījuma, kur vai nu indivīdu loks ar noteikto patoloģiju vai arī kontroles grupa ir šaura spektra, bet tests ir veikts aklos apstākļos	Visi citi kontrolētie pētījumi noteiktajā populācijā, kur iznākuma noteikšana un pacienta ārstēšana notiek neatkarīgi
IV	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķi gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis	Nekontrolētu pētījumu, gadījumu sēriju, atsevišķu gadījumu pieredze vai eksperta viedoklis

4. tabula **Vadlīniju rekomendāciju klases pēc AHA/ASA** (Amerikas Sirds Asociācijas/ Amerikas Insulta Asociācijas)

Rekomendāciju klase	Definīcija
I	Ir pierādījumi un/vai vispārējā vienošanās, ka procedūra/ ārstēšana ir derīga un efektīva
II	Ir pretrunīgi dati un atšķirīgas domas par procedūras/ ārstēšanas lietderību/ efektivitāti
IIa	Vairāk datu par lietderību/ efektivitāti
IIb	Lietderība/ efektivitāte mazāk pārliecinoša
III	Ir pierādījumi/ vienošanās, ka procedūra/ ārstēšana nav lietderīga/ efektīva un dažos gadījumos var būt kaitīga

Atbilstoši Noteikumiem Nr.469, vadlīniju ieteikumu pierādījumu līmenis ir A, B, C un D.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Skatīt vadlīniju tekstā esošās atsauces un izmantotās literatūras sarakstu. Vadlīniju tekstā minētās rekomendāciju/ pierādījumu klases un līmeņi norādīti atbilstoši to interpretācijai konkrētajā pierādījumu informācijas avotā. Kopsavilkumos norādīta to orientējošā atbilstība Noteikumos Nr.469 definētajiem pierādījumu līmeņiem.

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Brīvprātīgā darba grupa bez finansiālā atbalsta.

Vadlīnijās ietvertās, Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju 9.pielikumā „Vadlīnijās ietverta, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”.

Saturs

Lietotie saīsinājumi	14
Ievads.....	18
1. Biežāk sastopamās demenču formas.....	20
1.1. Alzheimer slimība.....	20
1.1.1. Etioloģija, patoģenēze	20
1.1.2. Riska faktori	21
1.1.3. Ģenētiskie riski	22
1.1.4. Prognoze.....	22
1.1.5. Klīniskā aina.....	23
1.1.6. Diagnostiskie kritēriji.....	27
1.1.6.1. Demences (visu cēloņu) kritēriji.....	27
1.1.6.1.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem neirokognitīvajiem traucējumiem	27
1.1.6.1.2. NIA-AA visu veida demenču pamata klīniskie kritēriji	28
1.1.6.2. Mērenu kognitīvo traucējumu kritēriji.....	29
1.1.6.2.1. DSM-5 kritēriji mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem	29
1.1.6.2.2. NIA-AA kritēriju kopsavilkums mēreno kognitīvo traucējumu klīniskajam un kognitīvajam vērtējumam	29
1.1.6.3. Alzheimer slimības kritēriji	30
1.1.6.3.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem vai mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem sakarā ar Alzheimer slimību.....	30
1.1.6.3.2. NIA-AA kritēriji vārbūtējai Alzheimer slimībai-pamata klīniskie kritēriji	31
1.1.6.3.3. NIA-AA kritēriji vārbūtējai Alzheimer slimībai- ar augstāku ticamības līmeni	32
1.1.6.3.4. NIA-AA kritēriji iespējamai Alzheimer slimībai-pamata klīniskie kritēriji	33
1.1.6.3.5. NIA-AA Alzheimer slimības radīto mēreno kognitīvo traucējumu klīniskie un kognitīvie kritēriji	33
1.1.7. Diagnostika.....	34
1.1.7.1. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte	34
1.1.7.2. Laboratoriskā diagnostika	37
1.1.7.3. Potenciālie biomarkieri.....	37
1.1.7.4. Funkcionālā diagnostika.....	38
1.1.7.5. Attēldiagnostika	38
1.1.7.6. Blakusslimību izvērtējums	40
1.1.7.7. Ģenētiskā testēšana	40
1.1.8. Profilakse.....	41
1.1.9. Ārstēšana.....	42
1.1.9.1. Ne-farmakoloģiska ārstēšana.....	42
1.1.9.2. Farmakoloģiska ārstēšana	43

1.1.10. Aprūpe un slimības menedžēšana	46
1.1.11. Kopsavilkums.....	47
1.2. Vaskulāri kognitīvie traucējumi un vaskulāra demence.....	53
1.2.1. Etioloģija, patoģenēze	53
1.2.2. Riska faktori.....	55
1.2.3. Ģenētiskie riski	56
1.2.4. Prognoze.....	56
1.2.5. Klīniskā aina.....	56
1.2.6. Diagnostiskie kritēriji.....	58
1.2.6.1. DSM-5 diagnostiskie kritēriji vaskulāro kognitīvo traucējumu diagnosticēšanai.....	58
1.2.6.1.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem un mēreniem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem	58
1.2.6.1.2. DSM-5 kritēriji varbūtējiem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem.....	59
1.2.6.1.3. DSM-5 kritēriji iespējamiem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem.....	59
1.2.6.2. NINDS-AIREN diagnostiskie kritēriji vaskulāras demences diagnosticēšanai	59
1.2.6.2.1. NINDS-AIREN kritēriji varbūtējai vaskulārai demencei	59
1.2.6.2.2. NINDS-AIREN klīniskās pazīmes, kas ir saskaņā ar varbūtējas vaskulāras demences diagnozi.....	60
1.2.6.2.3. NINDS-AIREN kritēriji, kas vaskulāras demences diagnozes patiesumu padara apšaubāmu vai maz ticamu....	61
1.2.6.2.4. NINDS-AIREN kritēriji, kas apstiprina klīniski iespējamu vaskulāro demenci	61
1.2.6.2.5. NINDS-AIREN kritēriji apstiprinātai vaskulārai demencei	61
1.2.6.2.6. Vaskulāras demences klasifikācija zinātniskiem nolūkiem.....	61
1.2.7. Diagnostika.....	62
1.2.7.1. Neiroloģiskā izmeklēšana	62
1.2.7.2. Neiro psiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte	62
1.2.7.3. Laboratoriskā diagnostika	63
1.2.7.4. Funkcionālā diagnostika.....	63
1.2.7.5. Attēldiagnostika.....	63
1.2.7.6. Biopsija	66
1.2.7.7. Ģenētiskā testēšana	67
1.2.8. Profilakse.....	67
1.2.9. Ārstēšana.....	68
1.2.10. Kopsavilkums.....	71
1.3. Levi ķermenīšu demence.....	75
1.3.1. Etioloģija, patoģenēze	75
1.3.2. Riska faktori.....	76
1.3.3. Ģenētiskie riski	76
1.3.4. Prognoze.....	76
1.3.5. Klīniskā aina.....	77

1.3.6. Diagnostiskie kritēriji.....	80
1.3.6.1. Atlasīti pārskatītie kritēriji Levi ķermenīšu demences kliniskai diagnosticēšanai.....	80
1.3.6.2. DSM-5 diagnostiskie kritēriji mērenu vai izteiktu neirokognitīvo traucējumu ar Levi ķermenīšiem diagnosticēšanai	81
1.3.7. Diagnostika.....	82
1.3.7.1. Neuroloģiskā izmeklēšana	82
1.3.7.2. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte	82
1.3.7.3. Laboratoriskā diagnostika.....	82
1.3.7.4. Funkcionālā diagnostika.....	82
1.3.7.5. Attēldiagnostika	83
1.3.7.6. Biopsija	84
1.3.7.7. Ģenētiskā testēšana	84
1.3.8. Ārstēšana.....	84
1.3.9. Aprūpe un slimības menedžēšana	86
1.3.10. Kopsavilkums.....	87
1.4. Frontotemporālā demence	88
1.4.1. Etioloģija, patoģenēze	88
1.4.2. Riska faktori.....	91
1.4.3. Ģenētiskie riski	91
1.4.4. Prognoze.....	92
1.4.5. Klīniskā aina.....	92
1.4.6. Diagnostiskie kritēriji.....	94
1.4.6.1. Starptautiskie frontotemporālās demences biheiviorālā varianta diagnostiskie kritēriji	94
1.4.6.1.1. Anamnētiskie kritēriji	94
1.4.6.1.2. Iespējamais frontotemporālās demences biheiviorālais variants	95
1.4.6.1.3. Varbūtējais frontotemporālās demences biheiviorālais variants	96
1.4.6.1.4. Frontotemporālās demences biheiviorālais variants ar histopatoloģiski apstiprinātu frontotemporālu lobāru deģenerāciju	96
1.4.6.1.5. Frontotemporālās demences biheiviorālā variantā izslēgšanas kritēriji.....	96
1.4.6.2. DSM-5 kritēriji izteiktiem un mēreniem frontotemporāliem neirokognitīviem traucējumiem	97
1.4.6.3. Varbūtēji frontotemporāli neirokognitīvie traucējumi	98
1.4.6.4. Iespējami frontotemporāli neirokognitīvie traucējumi.....	98
1.4.7. Diagnostika.....	98
1.4.7.1. Neuroloģiskā izmeklēšana	99
1.4.7.2. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte	99
1.4.7.3. Laboratoriskā diagnostika.....	99
1.4.7.4. Attēldiagnostika	100
1.4.7.5. Biopsija	101
1.4.7.6. Ģenētiskā testēšana	101
1.4.8. Ārstēšana.....	102
1.4.8.1. Ne-farmakoloģiska ārstēšana.....	103

1.4.8.2. Farmakoloģiska ārstēšana	103
1.4.9. Kopsavilkums	105
1.5. Primāra progresējoša afāzija un runas apraksija	107
1.5.1. Etioloģija, patoģenēze un vecums	107
1.5.2. Klīniskā aina	108
1.5.3. Diagnostiskie kritēriji	109
1.5.3.1. Primāras progresējošas afāzijas pamata kritēriji	109
1.5.3.1.1. Primāras progresējošas afāzijas logopēniskais variants	110
1.5.3.1.2. Primāras progresējošas afāzijas semantiskais variants	110
1.5.3.1.3. Primāras progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants	111
1.5.3.2. Runas primāras progresējošas apraksijas pamata kritēriji	112
1.5.4. Diagnostika	112
1.5.4.1. Attēldiagnostika	112
1.5.5. Diferenciālā diagnostika	113
1.5.6. Ārstēšana	113
1.5.7. Kopsavilkums	113
2. Neurodeģeneratīvo demenču ārstēšanā pielietojamo preparātu raksturojums un darbības mehānismi	114
2.1. Atmiņas traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti	114
2.1.1. Donepezili hydrochloridum	114
2.1.2. Galantamini hydrochloridum	115
2.1.3. Memantini hydrochloridum	115
2.1.4. Rivastigminum	116
2.2. Neiropsihiatrisko traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti	117
2.2.1. Citalopramum	117
2.2.2. Fluoxetinum	118
2.2.3. Fluvoxamini maleas	118
2.2.4. Olanzapinum	119
2.2.5. Sertralinum	120
2.2.6. Trazodoni hydrochloridum	120
2.2.7. Quetiapinum	121
2.3. Parkinsonisma simptomu ārstēšanā pielietojamie preparāti	122
2.3.1. Levodopum	122
2.4. Miega traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti	123
2.4.1. Melatoninum	123
2.4.2. Trazodoni hydrochloridum	123
Literatūras saraksts	124
Pielikumi	
1.pielikums	
Ikdienas aktivitāšu funkcionālās novērtēšanas anketa	138
2.pielikums	
Neirokognitīvie domēni	139

3.pielikums	
Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika.....	143
4.pielikums	
Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika pēc anamnēzes, simptomiem un pazīmēm.....	144
5.pielikums	
MoCA – Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests (<i>Monreal Cognitive Assessment</i>)	146
6.pielikums	
Vudkoka–Džonsona kognitīvo spēju tests	147
7.pielikums	
Desmit vārdu atmiņas tests.....	148
8.pielikums	
Alcheimera slimības, vaskulāras demences, Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti.....	149
9.pielikums	
Vadlīnijās ietvertu, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts.....	159

Lietotie saīsinājumi

A β 42 – β -amiloīds 42

ACA – priekšējā smadzeņu artērija (*Arteria Cerebri Anterior*)

AChE – acetilholīnesterāze

ACM – vidējā smadzeņu artērija (*Arteria Cerebri Media*)

ACP – mugurējā smadzeņu artērija (*Arteria Cerebri Posterior*)

AD – Alcheimera slimība (*Alzheimer's disease*)

AHA/ASA – Amerikas Sirds Asociācija/ Amerikas Insulta Asociācija (*American heart association/American stroke association*)

ALAT – alanīnaminotransferāze

ALS – amiotrofa laterāla skleroze

ANA – antinukleārās antivielas

ANCA – citoplazmatiskās antinukleārās antivielas

ApoE- ϵ 4 – apolipoproteīna E- ϵ 4 allēle

APP – amiloīda prekursora proteīns

ASAT – aspartātaminotransferāze

ASV – Amerikas savienotās valstis

bvFTD – frontotemporālās demences biheiviorālais jeb frontālais, jeb uzvedības traucējumu variants (*Behavioral Variant Frontotemporal Dementia*)

CAA – cerebrālā amiloīda angiopātija

CADASIL – cerebrāla autosomāli dominanta arteriopātija ar subkortikāliem infarktiem un leikoencefalopātiju

CARASIL – cerebrāla autosomāli recesīva arteriopātija ar subkortikāliem infarktiem un leikoencefalopātiju

CBS – kortikobazāls sindroms (*CorticoBasal Degeneration*)

ChEI – holīnesterāzes inhibītori

CI – cerebrāls infarkts

CNS – centrālā nervu sistēma

CSŠ – cerebrospīnālais šķidrums

CT – kompjūtertomogrāfija

CVS – cerebrovaskulāra slimība

d – diena (-ā)

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

DPR – dipeptīdu atkārtojumi (*DiPeptide Repeat*)

DSM-5 – Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmata (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, current edition 5*)

EAN – Eiropas Neirologu akadēmija (*European Academy of Neurology*)

EEG – elektroencefalogrāfija

EFNS – Eiropas Neirologu biedrību federācija (*European Federation of Neurological Societies*)

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

EKG – elektrokardiogramma

ENS – Eiropas Neirologu biedrība (*European Neurological Society*)

FDA – Pārtikas un zāļu aģentūra (*Food and Drug Administration*)

FDG PET – ¹⁸fluorodeoksiglikozes pozitronu emisijas tomogrāfija

FLAIR – *fluid-attenuated inversion recovery*

FTD – frontotemporālā demence

FTLD – frontotemporālā lobāra deģenerācija

FUS – *Fused In Sarcoma*

g. – gads (-i)

g.v. – gadu vecumā

GBA – glukocerebrozidāze

GGT – gamma glutamiltransferāze

h – stunda

HAT – hormonaizstājējošā terapija

HCHWA – hereditāra cerebrāla hemorāģija ar amiloidozi (*Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis*)

HEB – hematoencefāliskā barjera

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss (*Human Immunodeficiency Virus*)

i/v – intravenozi

ICH – intracerebrāla hematoma

kD – kilodaltoni

ķMI – ķermeņa masas indekss

l/h – litri stundā

l/min – litri minūtē

LBD – Levi ķermenīšu demence (*Lewy Body Dementia*)

lpp. – lapas puse

lvPPA – logopēniskais variants primāri progresējošai afāzijai (*Logopenic Variant of Primary Progressive Aphasia*)

MAPT – *Microtubule Associated Protein Tau*

MELAS – mitohondriāla encefalopātija ar laktātacidozi un krampjiem (*Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*)

mg – miligrami (-i)

mg/d – miligrami dienā

MMSE – Minimentālā skala (*Mini-Mental State Examination*)

MoCA – Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests (*Montreal Cognitive Assessment*)

MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums

NCI – neironāli-citoplazmatiskie ieslēgumi

nfvPPA – primāras progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants (*Non-Fluent Variant of Primary Progressive Aphasia*)

NIA-AA – Nacionālais Novēcošanās institūts – Alcheimera asociācija (*The National Institute on Aging – Alzheimer's Association*)

NINDS-AIREN – Nacionālās Neuroloģisko slimību un insulta institūta-
Starptautiskās Neurozinātņu un izglītības asociācijas (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*)

NMDA – N-metil-D-aspartāts

nmol/l – nanomoli litrā

OH – ortostātiska hipotensija

PD – Parkinsona slimība (*Parkinson's Disease*)

PDD – Parkinsona slimības demence (*Parkinson's Disease Dementia*)

PET – pozitronu emisijas tomogrāfija

piem. – piemēram

PPA – primāra progresējoša afāzija (*Primary Progressive Aphasia*)

PSP – progresējoša supranukleāra paralīze (*Progressive Supranuclear Palsy*)

REM – *Rapid Eye Movement*

RF – riska faktors

RNS – ribonukleīnskābe

RPPA – runas primāri progresējoša apraksija

RVCL – retināla vaskulopātija ar cerebrālu leukodistrofiju (*Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy*)

SD – standartdeviācija

SDH – subdurāla hematoma

sek. – sekundes

SPECT – viena fotona emisijas tomogrāfija (*Single-photon emission computed tomography*)

SSRI – serotonīna atpakaļsaistes inhibītori

svPPA – primāras progresējošas afāzijas semantiskais variants (*Semantic Variant of Primary Progressive Aphasia*)

TDP – transaktīvas atbildes DNS saistošais proteīns (*Transactive response DNA binding Protein*)

TDP-43 – 43kD smagais transaktīvas atbildes DNS saistošais proteīns (*Transactive response DNA binding Protein*)

TSH – tireoīdstimulējošais hormons

TV – televīzija

VaD – vaskulāra demence

VaKT – vaskulāri kognitīvie traucējumi

^{99m}Tc-HMPAO – ^{99m}Tc-heksiametilpropilenamīna oksīms

Ievads

Demence ir smadzeņu darbības traucējumi, kas izsauc pastāvīgus un daudzpusīgus kognitīvo funkciju traucējumus (atmiņa, valoda, vizuāli-telpiskā izjūta, dažādas prasmes, cēloņsakarību izpratne, spriešanas spējas). Šīs kognitīvās pārmaiņas kulminējas ar dažādas intensitātes personības un uzvedības izmaiņām un ietekmē indivīdu viņa ikdienas aktivitātēs, ierobežojot tās (salīdzinājumā ar iepriekšējo dzīves periodu). Simptomu agrīna atpazīšana ir ļoti svarīga demences attīstības aizkavēšanā un norises korekcijā (1).

Globālas izmaiņas vecuma demogrāfijā un paredzamais ar vecumu saistīto slimību pieaugums, ieskaitot demences, sastāda nopietnu sabiedrības veselības problēmu (1). Demence skar 5,4% cilvēku vecumā virs 65 gadiem un tās prevalence ar gadiem pieaug (1,2) līdz 20-25% vecumā 85 gadi un vairāk (3). Alzheimer slimība un citas demences ir biežākais invaliditātes iemesls vēlākā dzīves posmā (4). 2001. gadā 60,1% pacientu ar demenci dzīvoja attīstītajās valstīs un tiek prognozēts, ka uz 2040. gadu šī proporcija izaugs līdz 71,2% (3).

Pasaulē ar Alzheimer slimību vien sirgst aptuveni 44 miljonu cilvēku – slimība ir atklāta tikai katram ceturtajam slimības skartajam indivīdiem (3). Otra biežāk sastopamā demences forma ir vaskulāra demence – tā sastāda 10-20% no visām demencēm (5,6). Paredzams, ka demences skarto cilvēku skaits dubultosies katrus 20 gadus (1), ap 2040. gadu skarot no 81 miljona (3,6) līdz 115 miljoniem indivīdu (1). Eiropas Savienībā vairāk kā 60 miljonu iedzīvotāju ir vecumā virs 60 gadiem, kur demences prevalence sastāda aptuveni 6,2%. Gandrīz 14 miljoniem Eiropas iedzīvotāju uz 2030. gadu sagaidāms, ka attīstīsies demence (1).

Demenču epidemioloģijas dati vispārējā populācijā:

- Alzheimer slimības prevalence pasaulē ir 40,2 gadījumi uz 1'000 iedzīvotājiem vecumā virs 60 gadiem, incidence – 34,1 uz 1'000, ar incidenci viena gada laikā 15,8 personas uz 1'000 (7);
- Vaskulārā demence Rietumvalstīs aptver ap 1,5% populācijas, incidence variē no 20-40 uz 100'000 indivīdi gadā vecuma grupā 60-69 gadi un 200-700 uz 100'000 subjekti gadā vecumā virs 80 gadiem (6);
- Levi ķermenīšu demences prevalence – no 0,02-63,5 uz 1'000 iedzīvotājiem (prevalence pieaug ar vecumu), bet slimības incidence ir no 0,5-1,6 uz 1'000 cilvēku gadā (8);
- Frontotemporālās demences prevalence pēc vieniem literatūras avotiem svārstās no 0,16-31,04 uz 1'000 iedzīvotājiem (9) un 4-15 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju, kas jaunāki par 65 gadiem (10) – pēc citiem datiem; prevalence pieaug ar vecumu, incidence sastāda 0,00-0,33 personas uz 1'000 gadā (9);

- Primāras progresējošas afāzijas prevalence svārstās no 3-15 uz 100'000 ASV iedzīvotāju (11).

Pēc Centrālās statistikas pārvaldes datiem Latvijā 2015. gada sākumā bija 1'986'096 iedzīvotāju, no kuriem 23,0% pensijas vecuma (≥ 62 gadi) cilvēki (12). Pēc Slimību profilakses un kontroles centra statistikas datiem, Latvijā uzskaitē esošu slimnieku skaits ar diagnozi „dementia” 2015. gadā bija 254,5 uz 100'000 iedzīvotāju (proti, 5'054 pacienti) – kas sastāda 0,25% no Latvijas populācijas. Savukārt reģistra uzskaitē uzņemto indivīdu skaits ar šo diagnozi 2015. gadā bija 51,2 uz 100'000 (jeb 1'016 subjekti) – 0,05% no Latvijas populācijas (13). Balstoties uz statistikas datiem par demences izplatību pasaulē, pieaugošo Latvijas pirmspensijas un pensijas iedzīvotāju skaitu, var secināt, ka reāli Latvijā demences saslimšanas gadījumu ir daudz vairāk.

Joprojām pat augstu ienākumu valstīs Alcheimera slimības skarto pacientu ar medicīnisko un sociālo aprūpi saistītie izdevumi arvien rada pieaugošu finansiālo slogu (14). Aprēķināts, ka Alcheimera slimības un citu demenču ārstēšanas un aprūpes izmaksas ASV 2016. gadā sastādīja 236 miljardus ASV dolāru, bet globālas izmaksas demenču ārstēšanai un aprūpei sastāda 605 miljardus ASV dolāru (4).

Ar rehabilitācijas palīdzību iespējams uzlabot slimnieka funkcionēšanu ikdienas dzīvē, mazinot nepieciešamību pēc neformālās aprūpes, ka arī, koriģējot potenciāli modificējamos riska faktoros, varētu attālināt demenču attīstību (2).

Klīniskajās vadlīnijās aprakstīts biežāko demenču formu raksturojums, sniegti ieteikumi to diagnostikā, ārstēšanā, medicīniskajā rehabilitācijā un pacientu novērošanas taktikā.

Klīniskajās vadlīnijās aprakstītas Alcheimera slimības un vaskulārās demences profilakses iespējas; pieejamos literatūras avotos ziņas par Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences profilaksi nebija norādītas.

Klīniskās vadlīnijās sniegtie ieteikumi biežāko demenču formu diagnostikā, ārstēšanā, pacientu novērošanas taktikā pielietojami arī Latvijā.

1. Biežāk sastopamās demenču formas

1.1. Alcheimera slimība

Alcheimera demence (AD)¹ jeb Alcheimera slimība ir smadzeņu hroniska neurodeģeneratīva saslimšana, kas klīniski izpaužas ar ievērojamiem un progresējošiem kognitīviem, psihiatriskiem un uzvedības traucējumiem. Rezultātā pacientiem attīstās kognitīvs deficīts, radot grūtības integrēties pat vienkāršākajās ikdienas aktivitātēs (sk. 1.pielikumu), padarot pacientus totāli asistējamus un kopjamus (7,15), uzliekot slogu aprūpētājiem, radot būtiskus veselības aprūpes izdevumus un izraisot indivīda priekšlaicīgu nāvi (7).

AD ir visbiežāk sastopamā demences forma, kas pati par sevi (65%) vai kombinācijā ar citām kognitīvām slimībām (10%) sastāda aptuveni 75% (3,4,17) no visām demencēm un aptuveni 75% no visiem mēreno kognitīvo traucējumu gadījumiem (16). AD prevalence pasaulē ir 40,2 gadījumi uz 1'000 iedzīvotājiem vecumā virs 60 gadiem (7). AD parasti sākas pēc 65 gadu vecuma (16,17) un tās prevalence ar vecumu pieaug – tomēr tā nav daļa no normālas novecošanās (7). Incidence aptuveni dubultojās ik piecus gadus (7,16) vecumā no 65 gadiem līdz 85 g.v., proti, incidence 65-70 g.v. sastāda 2,5% un sasniedz savu maksimumu 50% apmērā vecumā virs 85 gadiem (16). Parasti AD diagnoze tiek uzstādīta mērenu kognitīvo traucējumu fāzē, kad indivīda kognitīvā disfunkcija sāk nelabvēlīgi ietekmēt ikdienas aktivitātes.

Neiroloģiskā un vispārējā fizikālā izmeklēšana ir nozīmīga, lai atšķirtu AD no citām primārām deģenerācijām, sekundārām demencēm un komorbiditātēm (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)).

1.1.1. Etioloģija, patoģenēze

AD raksturīgā histoloģiskā aina sevī ietver divas tipiskās atradnes (15,16,18):

- 1) **ekstracelulārus β-amiloīda proteīna agregātus** – β-amiloīds ir 40- vai 42-aminoskābju peptīds (Aβ42) un Aβ42 ir daļa no membrānu saistošā glikoproteīna – t.s. amiloīda prekursora proteīns (APP) (15,16). Enzīms α-sekretāze normā atšķel β-amiloīdu no APP, padarot amiloīda prekursora proteīnu par šķīstošiem fragmentiem. Izmainīta APP metabolisma gadījumā APP šķelšana ir izmainīta, kā rezultātā rodas nešķīstoši β-amiloīda fragmenti. Šo fragmentu polimerizācija rada β-amiloīda agregātus, kas savukārt rada iekaisuma reakciju, progresējošu neironu un

¹Literatūrā sastopami apzīmējumi – Alcheimera demence, Alcheimera slimība, Alcheimera tipa senīla demence, Alcheimera tipa primāra deģeneratīva demence

to sinapšu oksidatīvo bojājumu un neironu bojāeju, kas pakāpeniski noved pie smadzeņu atrofijas (18);

2) **intraneironālas fosforilēta tau proteīna plātnītes** – normas variantā neironu iekšējo mikroskeletu veido t.s. mikrotubuļi – “ceļi”, pa kuriem tiek regulēta intraneironāla barības vielu un molekulu plūsma pa aksonu. Speciāls tau proteīns veic mikrotubuļu stabilizāciju, nodrošinot to integritāti. AD gadījumā tau proteīna ķīmiskā struktūra ir izmainīta. Patoloģiskais tau proteīns saistās ar citiem tau proteīniem, veidojot intracelulārus agregātus, kas izmaina mikrotubuļu integritāti. Rezultātā tiek bojāta šūnas transportsistēma, radot starpneironu signālu pārvades traucējumus un neizbēgamu neirona bojāeju (18).

- Papildus mikroskopiski ir raksturīgs selektīvs neironu un sinapšu zudums, kā arī paaugstināts astrocītu daudzums un to aktivitāte (16).
- AD pacientiem ir acetilholīna deficīts galvas smadzenēs. Slimības agrīnajā stadijā notiek holīna acetiltransferāzes zudums, kā arī samazinās augstas afinitātes holīna uzņemšana un acetilholīna sintēze. Papildus slimības gaitā attīstās arī citu neurotransmiteru – norepinefrīna, seratonīna, glutamāta un dopamīna disfunkcija (16).
- Predominanti sākotnēji patoloģiski tiek skarti mediālā temporālā garoza un asociatīvie lauki. Tālāk process izplatās uz frontālo un parietālo garozu – sakarā ar to klīniski attīstās īslaicīgas atmiņas deficīts (hipokamps) (19,20), orientācijas traucējumi sakarā ar atmiņas traucējumiem un afāzija (pre-Silvijas rievās rajons), vizuāli-telpiskā disfunkcija (parietālā garoza) un izpildfunkcijas (frontālā garoza) deficīts (20).
- Limbiskās sistēmas struktūru atrofija un/vai disfunkcija padara pacientus mazāk spējīgus tikt galā ar bailēm un trauksmi. Augstāks kortizola līmenis, kas paaugstinās stresa rezultātā, arī var novest pie hipokampa atrofijas (21).

1.1.2. Riska faktori

Vecums ir primārais un galvenais riska faktors (RF) AD attīstībai.

- **Samērā ticamie RF (16):**
 - liels vecums;
 - sieviešu dzimums (skaidrojams ar hormonālām atšķirībām starp dzimumiem, atšķirīgu saskarsmi ar vides aģentiem dzīves laikā, atšķirīgu izglītības ilgumu);
 - pozitīva ģimenes anamnēze pirmās pakāpes radniekiem;
 - 21. hromosomas trisomija;
 - presinilīna mutācija un izmainīts *APP* gēns;
 - apolipoproteīna E-ε4 (ApoE-ε4) allēle;
 - galvas trauma (īpaši pēdējo 10 gadu laikā);

- zems izglītības līmenis;
 - zemi sasniegumi izglītībā un karjerā;
 - sociāla izolācija;
 - nepietiekošās fiziskās aktivitātes;
 - ilgstoša psihoemocionāla stresa situācija (ģimenē, darbā, sabiedrībā);
 - cukura diabēts un glikozes tolerances traucējumi;
 - mazs galvas izmērs un smadzeņu tilpums.
- **Iespējamie RF (16):**
 - smēķēšana, alkohola u.c. apreibinošu vielu lietošana;
 - saskarsme ar alumīniju, cinku, merkūriju;
 - saskarsme ar rūpniecības šķīdinātājiem un pesticīdiem;
 - elektromagnētiskā lauka iedarbība;
 - lielāks mātes vecums;
 - pārmantojamība pa mātes līniju;
 - ģimenes anamnēzē 21. hromosomas trisomija;
 - cerebrovaskulāras slimības;
 - kardiovaskulāras slimības;
 - vairogdziedzera disfunkcija.

1.1.3. Ģenētiskie riski

- Pozitīva ģimenes anamnēze pirmās pakāpes radniekiem palielina saslimšanas risku ar AD divas līdz četras reizes (16).
- Specifiskas mutācijas 21., 14. un 1. hromosomās ir asociētas ar agrīna (40-50 g.v.) sākuma ģimenes AD formu, kas pārmantojās autosomāli dominanti- vieglāk atpazīt sakarā ar pozitīvu ģimenes anamnēzi (16).
- Agrīna sākuma ģimenes AD gadījumā 50% (2) cēlonis ir mutācija *APP*, *PSEN1* un *PSEN2* gēnā (2,16).
- Ģenētisku saistību AD vēlīnas formas gadījumā ir grūtāk pierādīt (16).
- AD pacientu ar ApoE-ε4 allēli piederīgajiem, kuriem arī ir ApoE-ε4 allēle, ir liels risks vēlīnas AD attīstībai (16). Tas ir vienīgais ģenētiskais riska faktors, kas ir saistīts ar vēlīnu AD. Nav pierādījumu, ka ApoE-ε4 allēles noteikšana diagnostiskos nolūkos būtu lietderīga (2).

1.1.4. Prognoze

Pacienti ar AD vidēji nodzīvo 10 gadus no diagnozes uzstādīšanas (16).

1.1.5. Klīniskā aina

- Tipiski AD sākas ar to, ka pacients sāk aizmirst nesēn iegūto informāciju vai notikumus, kam seko grūtības piemeklēt vārdus, tiek traucēta vizuāli-telpiskā izjūta, parādās frontālā disfunkcija (16).
- Slimībai progresējot, pievienojas uzvedības novirzes – aizkaitināmība, personības izmaiņas, agresija. Pacienti turpina zaudēt funkcionēšanas spējas līdz kļūst nepieciešama viņu diennakts aprūpe, parasti ilgtermiņa aprūpes iestādēs (16).
- Svarīgi, lai anamnēzes datus papildina pacienta tuvinieki (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).

Alcheimera slimības pazīmes un simptomi.

Atmiņa (22).

- Ātra aizmirstana
- Atkārtoti iepriekš uzdoto jautājumu / teikto
- Zaudē priekšmetus
- Novieto priekšmetus nepareizajās / neatbilstošajās vietās
- Izmainīta atmiņa

Valoda (22).

- Grūtības piemeklēt vārdus
- Teikumos veido pauzes
- Ģimenes locekļi automātiski paši aizvieto iztrūkstošos vārdus
- Aizvieto vārdus vai nu ar nepareizu vārdu, vai ar vienkāršāku sarežģīta vārda vietā

Vizuāli-telpiskā izjūta (22).

- Grūtības ielāgot jaunu maršrutu
- Apjūk vai apmaldās pazīstamajās vietās

Frontālās izpildfunkcijas (22).

- Nekritiskums
- Pieņem nepareizus lēmumus
- Grūtības veikt plānošanu un / vai veikt tādas darbības kā vienkāršs remonts vai ēdiena pagatavošana

Uzvedības un psihiatriskie simptomi (2,22).

- Apātija
- Depresija
- Trauksme
- Uzbudināmība
- Murgi (sveši cilvēki mājās, nozagta nauda)

Depresijas prevalence pacientiem ar mērenu AD ir gandrīz 50% (22).

Uzvedības un psihiatrisko simptomu noteikšana ir būtiska, tā kā neiropsihiatriskie simptomi attīstās lielākai daļai demences pacientu slimības gaitā un 35-75% slimniekiem ar mēreniem kognitīviem traucējumiem (**I klase**, EFNS, 2010; (2)). Šo simptomu noteikšanu jāveic visiem slimniekiem ar nomāktām kognitīvām spējām (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (21). Informācija jāapkopo no tuviniekiem, izmantojot speciālās vērtēšanas skalas (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2)), (21).

Trauksme demences gadījumā vērojama 25-71% gadījumu – šiem pacientiem lielākā pakāpē tiek ietekmēta ikdienas aktivitāšu veikšana, samazinās dzīves kvalitāte un biežāk ir nepieciešamība pēc aprūpes sociālās aprūpes iestādēs nekā indivīdiem ar izolētu demenci, kā arī tas palielina aprūpētāju izdegšanu (21).

AD attīstības risks ir līdz 30 reizēm augstāks slimniekiem ar mēreniem kognitīviem traucējumiem un trauksmi pie tam trauksmes pakāpe AD pacientiem pieaug slimības pirmo 3-4 gadu laikā. Nav pierādīts, ka trauksme veicinātu AD progresiju. Nereti trauksme pārklājas ar citiem uzvedības un psihiatriskiem simptomiem – biežāk ar agresivitāti un depresiju (21).

Ikdienas pamata aktivitātes (2,22).

- Vannošanās
- Sagērbšanās un izgērbšanās
- Ēšana
- Pārvietošanās no gultas uz krēslu un atpakaļ
- Staigāšana
- Urinācijas un defekācijas kontrolēšana
- Labierīcību izmantošana

Instrumentu izmantošana ikdienas dzīvē (2,22).

- Viegļu mājas darbu veikšana
- Ēdiena pagatavošana
- Medikamentu ieņemšana
- Pārtikas un apģērba iegāde
- Telefona izmantošana
- Finanšu pārvaldīšana un rēķinu apmaksā

Zināšanas par pacienta grūtībām ar instrumentu un / vai pamata aktivitātēm ikdienas dzīvē ir viens no veidiem, kā ātri saprast cik lielā mērā ir saglabāta pacienta funkcionēšana (22).

Alcheimera slimības iedalījums atkarībā no slimības manifestācijas vecuma (23).

Vēlīna AD – skar indivīdus vecumā ≥ 65 gadiem;

Agrīna AD – skar indivīdus vecumā < 65 gadiem (agresīvāka gaita, bieži asociējas ar ģenētiskām mutācijām un pozitīvu ģimenes anamnēzi (sk. sadaļu 1.1.3. „Ģenētiskie riski”, 22. lpp.).

Alcheimera slimības stadijas.

A Preklīniskā asimptomātiskā fāze (16).

B Mērenu kognitīvo traucējumu fāze saistībā ar AD (16).

- Vienas kognitīvās jomas jeb domēna (sk. 2.pielikumu) traucējumi, kas visbiežāk ir atmiņa (atmiņas „izkrišanas” epizodes), retāk – valodas traucējumi (grūtības piemeklēt vārdus) vai rīcības funkcijas traucējumi (grūtības veikt sarežģītāku uzdevumu). Var būt arī vairāku kognitīvo domēnu traucējumi, tomēr pacienti paliek neatkarīgi savā funkcionēšanā.
- Samazinās plānošanas un organizēšanas spējas, aktivitātēm nepieciešams ilgāks laiks.
- Ir saglabāta izpratne, kas palīdz kompensēt atmiņas traucējumus, tomēr nereti tas noved pie depresijas. Šo sekundāro depresiju pie mēreniem kognitīviem traucējumiem, kas saistīta ar AD, nereti ir grūti atšķirt no primāras depresijas ar sekojošiem sekundāriem atmiņas traucējumiem.

C Demences fāze.

- Vieglā AD [šī fāze ne vienmēr tiek izdalīta].
 - MoCA vērtība 15-26 (24).
 - Neliels, bet stabils atmiņas zudums, reizēm ir dezorientācija laikā (16).
 - Vieglā pakāpē ir traucēta spriestspēja, problēmu risināšana un mājas darbu veikšana (16).
 - Pacientiem parasti nesagādā grūtības pašiem lietot iepriekš nozīmētos medikamentus, ja tie tiek sagatavoti lietošanai organizētā veidā (piem., ievietoti speciālās zāļu kastītēs) (16).
 - Spēj patstāvīgi tikt galā ar vienkāršām ikdienas aktivitātēm (16).
 - Droši var uzturēties vienatnē pat vairākas dienas (16).
 - Reizēm var apmaldīties – naktī vai nepazīstamā vietā (16).

- Mērena AD.
 - MoCA vērtība 15-26 (24).
 - Manāmi, mēreni, persistējoši atminas traucējumi, kas epizodiski kombinējas arī ar grūtībām atsaukt atmiņā vārdus. Tas ietekmē ikdienas aktivitātes – veikšanai nepieciešams ilgāks laiks (16).
 - Nereti dezorientēti laikā un telpā (16).
 - Mēreni nekritisks un ir mēreni traucētas problēmu risināšanas spējas, kas noved pie nepareizu lēmumu pieņemšanas (16).
 - Nespēj tikt galā ar sarežģītiem mājas darbiem un hobiju, tomēr joprojām var tikt galā ar vienkāršiem darbiem. Paši spēj veikt personīgo higiēnu, apģērbties, taču nereti pacientam par to ir nepieciešams atgādināt. Grūtības plānot finanses, apmaksāt rēķinus (16).
 - Droši var uzturēties vienatnē vairākas stundas, taču mēdz aizmirst paēst, ieņemt medikamentus, nomazgāties, nomainīt drēbes, ja ir atstāts viens uz dažām dienām (16).
 - Grūtības noteikt atrašanās vietu. Apjūk pazīstamajās vietās (16).
 - Pašinicatīvas trūkums. Garastāvokļa un personības izmaiņas. Pieaug trauksme (16).

- Vidēji izteikta AD.
 - MoCA vērtība 7-15 (24).
 - Izteikts atmiņas zudums. Saglabājas tikai senas un/vai ļoti svarīgas atmiņas. Nespēj apgūt jaunas iemaņas vai rīkoties jaunajās/ negaidītajās situācijās (16).
 - Grūtības atpazīt radus un draugus (16).
 - Spriestspējas un uzdevumu risināšana ir ļoti izmainītas. Lai gan atrodoties ārpus mājas var rasties iespaids, ka patients ir saglabāts savās aktivitātēs, neatkarīga funkcionēšana ir apgrūtināta (16).
 - Grūtības sakārtot domas un loģiski spriest (16).
 - Saglabājas iemaņas veikt tikai pašus vienkāršākos mājas darbus (16).
 - Nepieciešams asistēt pacienta apģērbšanos un higiēnu. Raksturīga urīna inkontinence (16).
 - Atkārtoti iepriekš izteiktas frāzes un kustības (16).
 - Uzbudinājums, nemiers, trauksme, raudulība, maldīšanās (16).
 - Mānijas, aizdomīgums, paranoja (16).
 - Nedrīkst atstāt vienu pašu mājās sakarā ar lielu savainošanās un aizklišanas risku (16).

- Izteikta AD.
 - MoCA vērtība <7 (24).
 - Ļoti rupji atmiņas traucējumi, atlikusi tikai fragmentāra atmiņa (16).
 - Var būt saglabāta vienīgi orientācija savā personībā, taču visai tipisks ir pašapziņas zudums (16).
 - Zudusi kritika, nav saglabājušās problēmu risināšanas spējas (16).
 - Pacients ir pārāk slims, lai varētu veikt pat vienkāršas mājas aktivitātes vai tiktu izvests ārpus mājām (16).
 - Urīna un fēču inkontinence (16).
 - Tipiski – vaidēšana, gārgšana, šņukstēšana (16).
 - Pieaug miegainība (16).
 - Raksturīgi krampji, ādas infekcijas, rīšanas grūtības, biežas aspirācijas pneimonijas (16).
 - Nepieciešama ilgtermiņa totāla asistēšana un aprūpe (16).

1.1.6. Diagnostiskie kritēriji

Ir vairāki diferenciālās diagnozes kritēriji, kas tiek pielietoti AD gadījumā. Divi biežāk izmantojamie kritēriji nāk no Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM; 5 izdevums, 2013.g.)) un Nacionālā Novecošanās institūta – Alcheimera asociācijas (*The National Institute on Aging—Alzheimer’s Association* (NIA-AA)) izstrādātajiem kritērijiem. Katrā ir izstrādāti diagnostiskie kritēriji priekš AD (5,16). DSM-5 kritērijos termins „dementia” ir aizvietots ar terminu „izteikti un mērenie neirokognitīvie traucējumi (1).

1.1.6.1. Demences (visu cēloņu) kritēriji

1.1.6.1.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem neirokognitīvajiem traucējumiem (5)

- A.** Pierādījumi būtiskiem kognitīviem traucējumiem vienā vai vairākos kognitīvajos domēnos (kompleksā uzmanība, frontālā izpildfunkcija, jaunas informācijas apgūšana un atmiņa, valoda, uztvere – motorās vai sociālās izziņas), pamatojoties uz:
- indivīda bažām par būtisku kognitīvo funkciju redukciju vai uz to norāda piederīgie vai klīnicists; UN
 - nozīmīgu kognitīvās darbības pasliktināšanos, kas dokumentēta ar standartizētu neiropsiholoģisko testu palīdzību vai, ja tādu nav, ar citu skaitļos izsakāmu klīnisku novērtējumu.

- B. Kognitīvs deficīts ierobežo neatkarību ikdienas aktivitātēs (t.i. kā minimums ir nepieciešama palīdzība sarežģītajās ikdienas aktivitātēs, piem., rēķinu nomaksa, rīkošanās ar medikamentiem).
- C. Kognitīvs deficīts nerodas delīrija kontekstā.
- D. Kognitīvi traucējumi nav skaidrojami ar citam mentālām saslimšanām (piem., smaga depresija, šizofrēnija).

1.1.6.1.2. NIA-AA visu veida demenču pamata klīniskie kritēriji (5)

- A. Traucēta spēja funkcionēt darbā vai veikt ikdienas aktivitātes; UN
- B. uzrāda iepriekšējā funkcionēšanas līmeņa sarūkumu; UN
- C. nav skaidrojams ar delīriju vai psihisku saslimšanu;
- D. kognitīvie traucējumi tiek noteikti caur: 1) anamnēzes ievākšanu no pacienta vai piederīgiem UN 2) objektīvu kognitīvo funkciju izvērtējumu vai neiropsiholoģisko testēšanu.
- E. Kognitīvi vai uzvedības traucējumi ietver vismaz divus no sekojošiem:
 - traucēta spēja apgūt un atcerēties jaunu informāciju – atkārtoti uzdotos jautājumus vai iepriekš teikto, nepareiza personīgo mantu izvietošana, aizmirst notikumus vai tikšanos, apmaldās pazīstamajos maršrutos;
 - nekritisks, ir traucēta sarežģītu uzdevumu atrisināšana, samazināta spriestspēja – slikti izprot drošības riskus, nespēj rīkoties ar finansēm, vāja spēja pieņemt lēmumus, nespēj plānot sarežģītas vai secīgas darbības;
 - pavājināta vizuāli-telpiskā izjūta – nespēj atpazīt sejas vai vispārējus objektus, vai atrast objektus skata priekšā, neraugoties uz labu redzes asumu, nespēj darboties ar vienkāršiem darbarīkiem vai apgērbties;
 - traucēta valodas funkcija (runāšana, lasīšana, rakstīšana)– grūtības piemeklēt pat bieži pielietotos vārdus runājot, vilcināšanās, runas un pareizrakstības kļūdas;
 - personības un uzvedības izmaiņas – iepriekš neraksturīgās garastāvokļa svārstības, uzbudināmība, iniciatīvas un motivācijas trūkums, apātija, sociālās iesaistes trūkums, empātijas zudums, obsesīvi kompulsīvi traucējumi, zūd interese pret iepriekšējām aktivitātēm, parādās sociāli nepieņemama uzvedība.

1.1.6.2. Mērenu kognitīvo traucējumu kritēriji

1.1.6.2.1. DSM-5 kritēriji mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem (5)

- A. Norādes par nelielām kognitīvām izmaiņām vienā vai vairākos kognitīvajos domēnos (kompleksā uzmanība, izpildfunkcija, jaunās informācijas apgūšana un atmiņa, valoda, uztvere – motorās vai sociālās izziņas), pamatojoties uz:
- indivīda bažām par mērenu kognitīvo funkciju redukciju vai uz to norāda piederīgie vai klīnicists; UN
 - nelielu kognitīvās darbības pasliktināšanos, kas dokumentēta ar standartizētu neiropsiholoģisko testu palīdzību vai, ja tādu nav, ar citu skaitļos izsakāmu klīnisku novērtējumu.
- B. Kognitīvs deficīts neierobežo ikdienas aktivitātes (t.i. pacients neatlaidīgi pilda sarežģītas ikdienas aktivitātes, piem., rēķinu nomaksa, rīkošanās ar medikamentiem, taču tas var prasīt lielāku piepūli).
- C. Kognitīvs deficīts nerodas delīrija kontekstā.
- D. Kognitīvi traucējumi nav skaidrojami ar citām mentālām saslimšanām (piem., smaga depresija, šizofrēnija).

1.1.6.2.2. NIA-AA kritēriju kopsavilkums mēreno kognitīvo traucējumu klīniskajam un kognitīvajam vērtējumam (5)

- Raizes par kognitīvām izmaiņām izsaka pacients, viņa piederīgie vai klīnicists (t.i. novērotās parādības, kas liecina par kognitīvo funkciju sarukumu laika gaitā).
- Objektīvie pierādījumi funkciju traucējumiem vienā vai vairākos kognitīvajos domēnos, tipiski skarot atmiņu.
- Saglabājas funkcionālā neatkarība.
- Nav dements.

1.1.6.3. Alcheimera slimības kritēriji

1.1.6.3.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem vai mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem sakarā ar Alcheimera slimību (16)

- A. Kritēriji, kas norāda uz izteiktiem vai mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem (sk. punktus 1.1.6.1.1.– 27. lpp. UN 1.1.6.2.1. – 29. lpp).
- B. Neviennozīmīgs slimības sākums un pakāpeniska bojājuma progresēšana vienā vai vairākos kognitīvajos domēnos (smago neirokognitīvo traucējumu gadījumā jābūt traucētiem vismaz diviem kognitīviem domēniem).
- C. Sekojošie Alcheimera slimības varbūtējie vai iespējamie kritēriji.

Izteiktiem neirokognitīvajiem traucējumiem:

Varbūtēja AD tiek diagnosticēta, ja ir novēroti zemāk norādītie kritēriji, pretējā gadījumā pielāgojuma diagnoze ir **iespējama AD**.

- Pierādījumi cēloniskai AD ģenētiskai izpausmei no pozitīvās ģimenes anamnēzes vai ģenētiskiem testiem.
- Konstatē visas trīs pazīmes:
 - skaidri pierādījumi atmiņas redukcijai un mācīšanās spēju zudumam vismaz vienā kognitīvajā domēnā (balstoties uz detalizētu anamnēzes ievākšanu un neiropsiholoģiskiem testiem);
 - stabils, pakāpenisks un progresējošs kognitīvo funkciju zudums bez plato fāzēm;
 - nav pierādījumu slimības jauktai etioloģijai (t.i. nav datu par citu neurodeģeneratīvu vai cerebrovaskulāru saslimšanu vai citu neiroloģisku, garīgu vai sistēmisku patoloģiju vai stāvokli, kas varētu ietekmēt kognitīvo funkciju redukciju).

Mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem:

Varbūtēja AD tiek definēta, ja ir pierādījumi cēloniskai AD ģenētiskai izpausmei no pozitīvās ģimenes anamnēzes vai ģenētiskiem testiem.

Iespējama AD tiek definēta, ja nav pierādījumu cēloniskai AD ģenētiskai izpausmei no ģimenes anamnēzes vai ģenētiskiem testiem un ir visas trīs sekojošas pazīmes:

- skaidri pierādījumi atmiņas redukcijai un mācīšanās spēju zudumam;
- stabils, pakāpenisks un progresējošs kognitīvo funkciju zudums bez plato fāzēm;
- nav pierādījumu slimības jauktai etioloģijai (t.i. nav datu par citu neurodeģeneratīvu vai cerebrovaskulāru saslimšanu, vai citu neiroloģisku, garīgu vai sistēmisku patoloģiju vai stāvokli, kas varētu ietekmēt kognitīvo funkciju redukciju).

D. Traucējumi nav izskaidrojami ar cerebrovaskulāru patoloģiju, citu neurodeģeneratīvu slimību, vielu ietekmi vai citām garīgām, neiroloģiskām vai sistēmiskām slimībām.

1.1.6.3.2. NIA-AA kritēriji varbūtējai Alcheimera slimībai – pamata klīniskie kritēriji (16)

Pozitīvi NIA-AA demences kritēriji (sk. punktu 1.1.6.1.2. – 28. lpp.) un papildus konstatē zemāk minētos raksturlielumus:

- simptomi progresē pakāpeniski mēnešu vai gadu garumā, neattīstās strauji stundu vai dienu laikā;
- skaidrs kognitīvo traucējumu pieaugums pēc anamnēzes datiem vai klīniskiem novērojumiem; UN
- sākotnējs un krasi izteiktais kognitīvais deficīts konstatēts anamnēstiski un objektīvi vienā no sekojošām kategorijām:
 - amnestiski traucējumi – visbiežākā AD sindromoloģiskā izpausme. Ir jābūt traucētai spējai apgūt jaunu informāciju un atsaukt atmiņā nesen apgūto informāciju. Jābūt arī norādēm par kognitīvajiem traucējumiem vēl vismaz vienā citā kognitīvajā domēnā, kā minēts NIA-AA demences kritērijos (sk. punktu 1.1.6.1.2.– 28. lpp.);
 - ne-amnestiski traucējumi –
 - *valodas traucējumi* – lielākas grūtības sagādā „īsto vārdu” piemeklēšana sarunas laikā, grūtības lasīt, pareizrakstības kļūdas. Jāpastāv arī citu kognitīvo domēnu deficītam;
 - *vizuāli traucējumi* – vairāk traucēta telpiskā uztvere, tajā skaitā objektu agnozija,

prozopagnozija, simultanagnozija un aleksija.
Jāpastāv arī citu kognitīvo domēnu deficītam;

- *izpildfunkciju traucējumi* – visbiežāk skarta ir spriestspēja, analizēšanas spējas un problēmu risināšanas spējas. Jāpastāv arī citu kognitīvo domēnu deficītam.

- Diagnozi „iespējama AD” nevar uzstādīt, ja ir norādes par:
 - nozīmīgu pavadošu cerebrovaskulāru slimību anamnēzē, pēc kā sākās kognitīvo funkciju sarukums, vai pārciestiem multipliem vai plašiem cerebrāliem infarktiem, vai būtisku baltās vielas bojājumu; VAI
 - Levi ķermenīšu demences pamata klīnisko ainu nevis demences klīnisko ainu pašu par sevi; VAI
 - frontotemporālās demences raksturīgām uzvedības traucējumu pazīmēm; VAI
 - primāri progresējošās afāzijas raksturīgo klīniku; VAI
 - citu konkurējošu aktīvu neiroloģisku patoloģiju vai ne-neiroloģiskām komorbiditātēm, vai arī medikamentu lietošanu, kuri būtiski ietekmē kognitīvās spējas.

1.1.6.3.3. NIA-AA kritēriji varbūtējai Alcheimera slimībai – ar augstāku ticamības līmeni

Pozitīvi NIA-AA kritēriji, kas atspoguļoti punktā 1.1.6.3.2. – 31. lpp.

Varbūtēja AD ar dokumentētu deficītu – pierādījumi progresējošam kognitīvam deficītam turpmākajos novērojumos, balstoties uz iegūto informāciju no piederīgajiem un kognitīvo izvērtēšanu pēc neiropsiholoģiskās novērtēšanas vai standartizētām mentālā stāvokļa pārbaudēm (16).

Varbūtēja AD ģenētiskas mutācijas nēsātājam – pacients ir slimību izraisīto gēnu mutāciju (*APP, PSEN1, PSEN2*) nēsātājs (2,16).

1.1.6.3.4. NIA-AA kritēriji iespējamai Alcheimera slimībai – pamata klīniskie kritēriji (16)

Diagnozi uzstāda, balstoties uz:

atipisku gaitu – atbilst AD pamata klīniskajiem kritērijiem attiecībā uz kognitīvā deficīta raksturu, tomēr kognitīvie traucējumi attīstās strauji vai nav pietiekošu anamnētisko datu vai objektīvo pierādījumu (pēc neiropsiholoģiskās izvērtēšanas) par progresējošiem kognitīviem traucējumiem;

VAI

jauktu etioloģiju – atbilst visiem AD pamata klīniskajiem kritērijiem, bet ir norādes par:

- papildus esošu cerebrovaskulāru notikumu anamnēzē, pēc kā parādījās vai pastiprinājās kognitīvo funkciju traucējumi, vai pārciestiem multipliem/plašiem cerebrāliem infarktiem, vai būtisku baltās vielas bojājumu; VAI
- Levi ķermenīšu demences ainu, nevis demences klīnisko ainu pašu par sevi; VAI
- citām neiroloģiskas vai ne-neiroloģiskas blakusslimības pazīmēm vai arī medikamentu lietošanu, kuri būtiski ietekmē kognitīvās spējas.

1.1.6.3.5. NIA-AA Alcheimera slimības radīto mēreno kognitīvo traucējumu klīniskie un kognitīvie kritēriji (16)

Apstiprinātie kritēriji mēreniem kognitīviem traucējumiem (sk. punktu 1.1.6.2.2. – 29. lpp.)

Pārbaudīt mēreno kognitīvo traucējumu etioloģiju saskaņā ar AD patofizioloģisko procesu:

- izslēgt vaskulāru, traumatisku, medikamentu inducētu kognitīvo deficītu;
- iegūt pierādījumus longitudināliem kognitīviem traucējumiem (ja iespējams);
- AD ģenētisko faktoru izvērtēšana (ja nepieciešams).

1.1.7. Diagnostika

Pirmais solis AD menedžēšanā ir simptomus atpazīt un diagnosticēt, tad savlaicīgi, saprotami un saudzīgi izskaidrot slimības izpausmes un tās gaitu pacientiem un viņu piederīgiem (**IV klase B līmenis**, EFNS, 2010; (2)). Diagnozes atklāšanai pašai par sevi nav negatīvas ietekmes, tas patiesībā spēj mazināt depresiju un trauksmi slimniekiem un viņu tuviniekiem (**II klase**, EFNS, 2010; (2)). Lielākā daļa pacientu ar mērenu AD izvēlās būt pilnībā informēti par savu saslimšanu un 75% no apgādniekiem vēlās, lai viņu radnieks, kuram ir slimība, tiktu informēts. Tas pacientiem dod iespēju paveikt vēlamās lietas un maksimalizēt savu neatkarību, lai veiktu plānošanu un savlaicīgi pieņemtu svarīgus lēmumus, tostarp lēmumu sniegt savu piekrišanu pētnieciskiem projektiem un/vai autopsijai (2). Ja ir tāda iespēja, klīnicists var ierosināt pacientu sastādīt provizorisku plānu par savu ārstēšanu un aprūpi (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2)).

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika ir atspoguļota 3. un 4. pielikumā.

1.1.7.1. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte (2)

Kognitīvs novērtējums² ir jāveic visiem pacientiem ar aizdomām par demenci (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)). Kvantitatīva neiropsiholoģiskā izvērtēšana ir piemērojama slimniekiem ar apšaubāmu diagnozi vai agrīnu AD (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2)). Kognitīvās funkcijas izvērtēšanai sevī jāietver vispārēju izziņas funkciju noteikšanu un galveno kognitīvo domēnu detalizētu izvērtēšanu (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)). Zemāk minētie neiropsiholoģiskie un klīniskie skrīninga instrumenti nodrošina samērā precīzu AD diagnosticēšanu (**III klase**, EFNS, 2010; (2)). Veicot kognitīvo funkciju vērtēšanu, ir svarīgi novērst apstākļus, kas var ietekmēt slimnieka koncentrēšanas spējas (troksnis telpā, citi pacienti u.c.).

Skrīninga testēšanu nepieciešams veikt divu aspektu dēļ, jo:

- 1) AD diagnozes uzstādīšanai jāpierāda multiplu kognitīvu deficītu;
- 2) visu biežāko demenču formu sākuma stadijām ir selektīva anatomiska lokalizācija, kas izpaužas ar slimībai tipiskiem neiropsiholoģiskiem traucējumiem (2).

○ **Neiropsiholoģiskie testi.**

- MMSE – *Mini-Mental State Examination* AD pacienti biežāk izkrīt pie orientācijas un atmiņas uzdevumiem. Visplašāk izmantotais skrīninga tests (**I klase**, EFNS, 2010; (2)), Latvijā oficiāli tests nav pieejams.
- MoCA – *Montreal Cognitive Assessment* (sk. 5.pielikumu).
- Pulksteņa zīmēšanas tests.

²Lielāko daļu testu drīkst novadīt tikai klīniskais psihologs. Neattiecās uz interviju, MoCA, pulksteņa zīmēšanu un atstāstīšanu.

- **Kognitīvo spēju testi.**
 - Vudkoka–Džonsona kognitīvo funkciju tests (sk. 6. pielikumu).
- **Specifiskā kognitīvā domēna izvērtēšana.**

Atmiņa.

Epizodiskā atmiņa – autobiogrāfiskie dati.

- Klīniskā intervija – ja ir pieejami objektīvie dati no personas dokumentiem, medicīnas kartēm, radiniekiem).
- Vudkoka–Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa asociatīvo atmiņu subtesti.

Deklaratīvā atmiņa – enciklopēdiskās zināšanas par pasauli, sabiedrību utt.

- Klīniskā intervija – iespējamie jautājumi: Kas šobrīd ir Latvijas prezidents? Kas bija pirms viņa? Nosauciet 4 Saules sistēmas planētas. Kurā valstī notiek Dziesmu un deju svētki?

Semantiskā atmiņa – informācija par vārdu un objektu nozīmēm, jēdzieniem.

- MoCA testa priekšmetu nosaukšanas un dzīvnieku nosaukšanas uzdevums.
- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa verbālo spēju subtesti un asociatīvās atmiņas subtests (vārdu atmiņa).

Īslaicīgā un ilglaicīgā mehāniskā dzirdes atmiņa, reproducēšana, iemācīšanās.

- 10 vārdu atmiņas tests – testē verbālo iemācīšanos, mehānisko dzirdes atmiņu (sk. 7. pielikumu).
- MoCA.

Darba atmiņa – spēja saglabāt informāciju un manipulēt ar to dažādu sekunžu laikā.

- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa darba atmiņas subtests „Apgrieztie skaitļi”.

Uzmanība.

Uzmanības noturība, sadalīšana, apjoms.

- Atskaitīšana (100-7= ...).
- MoCA.
- Šultes tabulas – novērtē spējas koncentrēties vienkāršai orientācijas rīcībai.

Informācijas pārstrādes ātrums un uzmanības noturība.

- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa subtests „Vizuālā salīdzināšana”.
- TMT – Trail Making Test A daļā – ir brīvi pieejama, bet nav adaptēta Latvijā.

Izpildfunkcija.

Ietver sevī darba atmiņu, plānošanu, lēmumu pieņemšanu, uzmanību, kognitīvo elastīgumu.

- MoCA.
- TMT A un B daļas. A daļa ir brīvi pieejama, bet nav adaptēta Latvijā.

Vizuāli telpiskā uztvere.

- Pulksteņa zīmēšanas tests.
- MoCA.
- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa subtests.

Domāšana.

Ietver sevī vispārināšanu, abstrahēšanos.

- MoCA.
- „Ceturtais liekais”.
- „Analogijas”.
- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa verbālo spēju subtesti.

Verbālās spējas.

Ietver sevī vārdu krājumu, vārdu plūdumu, nominatīvo funkciju.

- MoCA.
- Vudkoka – Džonsona Starptautiskā Izdevuma kognitīvo spēju testa verbālo spēju subtesti.
- Sinonīmi.
- Antonīmi.

Kognitīvās rezerves.

Izvērtē izglītības līmeni, kognitīvo aktivitāti dzīves laikā.

- Kognitīvo rezervju indeksa aptauja.

1.1.7.2. Laboratoriskā diagnostika (2,16,22)

- Nav rutīni nosakāmu analīžu, kas apstiprinātu AD diagnozi.
- Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas ārstējamas patoloģijas, kas mēdz būt saistītas ar kognitīvo spēju sarūkumu, sevišķi atipiskas AD formas gadījumā (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2)):
 - B₁₂ vitamīns, Folskābes līmenis, D vitamīns, TSH, pilnā asins aina, EGĀ, elektrolītu līmenis (t.sk. kalcījs), kreatinīns, urea, ALAT, ASAT, bilirubīna frakcijas, tukšās dūšas glikēmija;
 - antivielas, lai izslēgtu limbisku encefalītu vai Hašimoto tireoidītu;
 - *Borrelia burgdorferi* antivielu titrs, HIV;
 - rutīni noteikt CSŠ glikozes līmeni un kopēja olbaltuma daudzumu diferenciāldiagnostiskos nolūkos (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2));
 - strauji progresējošas demences gadījumā CSŠ noteikt 14-3-3 proteīnu, lai izslēgtu Kreicfelda-Jākoba slimību (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2)).

1.1.7.3. Potenciālie biomarķieri

- *β-amiloīda deponēšanās marķieri galvas smadzenēs* (ieteicams noteikt vienu no marķieriem pacientiem ar demenci, kuru vecums ir mazāks par 66 gadiem):
 - abnormāls (zems) CSŠ β-amiloīda-42 līmenis (16,17,22) atbalsta AD diagnozi (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2));
 - abnormāls (paaugstināts) marķiera līmenis amiloīda PET attēlos (16,17,22).
- *Neirodeģenerācijas marķieri*:
 - palielināts tau-proteīns CSŠ (kopējs vai hiperfosforilēts) (16,17,22) atbalsta AD diagnozi (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2));
 - samazināts ¹⁸fluorodeoksiglikozes metabolisms temporālajā un parietālajā garozā PET izmeklējumā (16,17,22);
 - temporālās daivas (mediāli, bazāli un laterāli) un parietālās daivas mediālās daļas garozas atrofijas MRI attēlos (16,17,22).

Neatkarīgi no tā, vai ir iegūti klīniskie kritēriji varbūtējai AD, ja abi marķieri (β-amiloīds un neirodeģenerācijas marķieri) ir negatīvi – ar mazāko varbūtību demence ir saistīta ar AD patoloģiju (17).

1.1.7.4. Funkcionālā diagnostika

- Nav pietiekošu pierādījumu rekomendācijām veikt EEG, uzstādot demences diagnozi (1).
- EEG var būt noderīga, lai atdiferencētu AD no subjektīvām sūdzībām un psihiatriskām slimībām, kā arī atipiskas AD klīniskās gaitas gadījumā (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)). Kreicfelda-Jākoba slimības gadījumā EEG ir raksturīgas slimībai tipiskās izmaiņas; EEG ļauj izteikt aizdomas par toksiski-metabolo sindromu, iepriekš nediagnosticētajiem epileptiskajiem sindromiem (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
- Reducēts alfa ritms un palielināta teta viļņu aktivitāte ir tipiskā atradne AD gadījumā. Slimības agrīnajā stadijā EEG var būt normāla līdz 14% gadījumos (2).
- EEG tikai ar difūzām izmaiņām runā pret AD diagnozi, bet EEG gan ar difūzām, gan fokālam izmaiņām sniedz norādes par AD vai citu demenci (2).

1.1.7.5. Attēldiagnostika

- *Strukturāla attēldiagnostika* – CT un MRI galvas smadzenēm.
 - Veicama vismaz reizi slimniekiem ar kognitīviem traucējumiem ar diviem nolūkiem, proti, izslēgt citu, t.sk. potenciāli ķirurģiski ārstējamu patoloģiju (primāru/sekundāru procesu, posttraumatiskas izmaiņas, cerebrālus infarktus, ICH, SDH, subdurālu/epidurālu šķidrums kolekciju, normāla spiediena hidrocefāliju, sīko cerebrālo asinsvadu slimību) (2,16,17) un apstiprināt specifisku radioloģisku AD atradni (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17)), (2).
 - Ja pastāv aizdomas par demenci, MRI ir izvēles attēldiagnostikas metode. Gadījumos, kad MRI nav pieejama vai ir kontrindicēta – veicama CT, lai izslēgtu lielus strukturālus bojājumus, plašus infarktus un hidrocefāliju (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17)).
 - AD tipiski jau agrīni ir raksturīga temporālo un parietālo daivu un bilaterāla hipokampa atrofija (16,17,19,20,25). Nereti, nezināmu iemeslu dēļ, atrofija ir asimetriska (3). Agrīnās AD gadījumā atrofijas process skar papildus arī mugurējos smadzeņu rajonus: predominanti *precuneus* un mugurējo cingulāro garozu (**II klase B līmenis**, EFNS, 2012; (17)), (2).
 - Temporālas mediālās daivas atrofija ir viens no apstiprinošiem biomarkieriem AD diagnozes uzstādīšanā, ko apstiprina koronārajos MRI T1 uzsvērtajos attēlos (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).

- Citas atrofijas izteiktāk skartās smadzeņu zonas ir *gyrus cinguli* mugurējā daļa un *precuneus* mediālā virsma, parietālās, temporālās daivas mugurējā augšējā daļa un frontālās daivas laterālā smadzeņu virsma (17,19,20,25).
 - Atipiskas AD klīniskās prezentācijas gadījumā temporālā mediālā daiva ir retāk atrofijas skarta, taču vēro izteiktāku atrofiju parietālajos, laterālajos temporālajos un frontālajos reģionos (**III klase B līmenis**, EFNS, 2012; (17)).
 - Hipokampa atrofija labāk redzama MRI, taču var būt konstatējama arī jaunākās paaudzes CT (2,17) ar sensitivitāti un specifitāti 80% un 90% (**II klase B līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Papildus MRI palīdz monitorēt izmaiņas galvas smadzenēs dinamikā, sekojot volumetrisko rādītāju izmaiņām dinamikā un izskaidrojot to pacientam un viņa piederīgajiem (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)).
- *Funkcionālā attēldiagnostika – SPECT un PET.*
- Vizualizē smadzeņu metabolisko aktivitāti. Pirms noteiktā smadzeņu zona kļūst atrofiska, tā iniciāli top arī mazāk metaboliski aktīva – tamdēļ funkcionālās attēldiagnostikas metodes ir jūtīgākas, atklājot agrīnu smadzeņu disfunkciju, salīdzinājumā ar strukturālajām attēldiagnostikas metodēm. Neskaidrību gadījumā pēc 6-12 mēnešiem izmeklējumu nepieciešamas atkārtot (22).
 - Rutīni pacientam ar atmiņas traucējumiem, kam anamnēze, fizikālā izmeklēšana, kognitīvo funkciju testi un CT vai MRI liecina par AD (arī vaskulāru demenci vai citas etioloģijas demenci), funkcionālās attēldiagnostikas izmeklējumi NAV nepieciešami! (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)), (22).
 - Gadījumos, kad viens vai vairāki kompleksās izvērtēšanas kritēriji liek domāt par atipisku neirodeģeneratīvu slimību, tiek pielietoti funkcionālās attēldiagnostikas izmeklējumi (22). SPECT un PET ir pielietojami kā papildus metode šaubu gadījumā diagnozes uzstādīšanas procesā (**B līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).
 - Funkcionālas attēldiagnostikas pielietošana var palīdzēt diagnosticēt (vai izslēgt) neirodeģeneratīvu demenci subjektiem ar kognitīvo funkciju traucējumiem, kam vēro rupjas neiropsihiatriskas izpausmes (īpaši depresija vai uzbudinājums) un gadījumos, kad kognitīvo testu veikšana ir apgrūtināta (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17)).

- AD gadījumā PET uzrāda reducētu glikozes metabolismu parietālajā un augšējā/mugurējā temporālajā reģionā, mugurējā cingulārajā garozā un *precuneus* (2,17,22), mazākā mērā – frontālajās daivās kopā ar relatīvi saglabātu metabolismu somomotorajā un vizuālajā garozā, bazālajos ganglijos un smadzenītēs (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)). AD agrīnai formai var novērot izteiktāku frontālās daivas defektu (2,22).
- SPECT palielina pārliecību par uzstādāmo demences diagnozi. Pozitīva SPECT atradne palielina AD iespējamību līdz 92%, savukārt negatīva SPECT atradne samazina slimības iespējamību līdz 70% (2).
- Gadījumos, kad nav iespējams citādi pierādīt vai izslēgt AD, var veikt amiloīda izgulsnēšanās noteikšanu galvas smadzenēs ar PET palīdzību (22).
- Dopamīnerģiskie SPECT attēli ir noderīgi, lai atdiferencētu AD no Levi ķermenīšu demences ar sensitivitāti un specifitāti ap 85% (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (**I klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).
- Ja klīniski pastāv aizdomas par demenci, bet ¹⁸FDG PET atradne ir normāla – neurodeģeneratīva patoloģija ir maz iespējama (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).

1.1.7.6. Blakusslimību izvērtējums

Tā kā AD pacientiem, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem nereti ir somatiskās blakussaslimšanas, depresija, infekcijas slimības, citas neiroloģiskas patoloģijas, miega traucējumi, liels krišanas risks, inkontinence vai medikamentu izraisītās blaknes – AD slimniekiem pastāv cieša saikne starp vispārējo veselības stāvokli un izziņas traucējumiem (2). Tāpēc savlaicīga blakus slimību diagnosticēšana un ārstēšana AD diagnozes uzstādīšanas laikā un turpmāk var uzlabot šo pacientu kognitīvās spējas (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2)), kā arī blakusslimības jāapsver kā iespējamus uzvedības traucējumu un psihisko simptomu izraisītājus (**C līmenis**, EFNS, 2010; (2)).

1.1.7.7. Ģenētiskā testēšana

- Iespējams noteikt specifiskās mutācijas 21., 14. un 1. hromosomās indivīdiem ar aizdomām par agrīnu (40-50 g.v.) AD ģimenes formu, kas pārmantojās autosomāli dominanti (3) un kur apmēram 50% (2) cēlonis ir mutācija *APP*, *PSEN1* un *PSEN2* gēnā (2,16).
- AD pacientu ar ApoE-ε4 allēli viņu piederīgiem, kuriem arī ir ApoE-ε4 allēle, ir liels risks vēlīnas AD attīstībai (16). Tas ir vienīgais ģenētiskais

riska faktors, kas ir saistīts ar vēlīnu AD. Nav pierādījumu, ka ApoE-ε4 allēles noteikšana diagnostiskos nolūkos būtu lietderīga (2).

1.1.8. Profilakse

- **Primārā AD profilakse.**
 - Lielākā daļa no RF nav modificējami (vecums, dzimums, genotips). Epidemioloģiskajos pētījumos noteiktie potenciāli modificējamie RF ir vaskulārie riski (arteriālā hipertensija, smēķēšana, cukura diabēts, mirdzaritmija un aptaukošanās) un galvas traumas (2).
 - Par protektīviem faktoriem uzskata antihipertensīvo medikamentu, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu, statīnu un hormonaizvietojošās terapijas lietošanu, augstu izglītības līmeni, veselīgu uzturu, fiziskās aktivitātes, kā arī sociālas un intelektuālās aktivitātes. Tomēr joprojām nav skaidri zināms vai samazināsies demences attīstības varbūtība, ja šie RF tiks modificēti (2).
 - Pastāv pretrunīgi dati par riska faktoros mazinošo medikamentu lietošanu attiecībā uz AD prevenciju, proti, konstatēts, ka estrogēnu plus progestīna lietošana sievietēm post-menopauzes periodā asociējas ar ticami palielinātu demences attīstības risku (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Nav pierādīts *Acetylsalicylic acid* pozitīvs efekts uz kognitīvo traucējumu primāro profilaksi (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Patlaban nav skaidru rekomendāciju attiecībā uz AD primāru profilaksi (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
- **Sekundārā AD profilakse.**
 - Ietver sevī AD attīstības prevenciju ne-dementiem indivīdiem ar dažām kognitīvo funkciju traucējumu pazīmēm. Visbiežāk tas attiecas uz pacientiem ar mēreniem kognitīviem traucējumiem (2).
 - Nav konstatēta atšķirība starp acetilholīnesterāzes inhibitoru, pretiekaisuma līdzekļu, E vitamīna un placebo attiecībā uz profilaktisko ietekmi, kas pasargātu mēreno kognitīvo traucējumu konversiju par Alzheimeru slimību. Tāpat nav pierādīts *Ginkgo biloba* profilaktisks efekts uz AD (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Pagaidām pieejamā medikamentozā terapija nav demonstrējusi efektivitāti uz profilaksi vai AD slimības izpausmes attālināšanu subjektiem ar mēreniem kognitīviem traucējumiem (2).

1.1.9. Ārstēšana

Neskatoties uz to, ka AD simptomi pirmo reizi tika aprakstīti vairāk kā pirms gadsimta, ārstēšanas izvēles joprojām ir limitētas. Pieejamā farmakoterapija sniedz mērenu simptomātisku efektu (7).

1.1.9.1. Ne-farmakoloģiska ārstēšana

- Ne-farmakoloģiska terapija ir ļoti noderīga un nereti spēj uzlabot pacienta ikdienas funkcionēšanu tikpat, ja ne vairāk kā medikamentozā ārstēšana (26).
- Slimniekiem ar atmiņas zudumu, mācot jaunas prasmes, ir būtiski izveidot sistēmu, kas kļūtu par ieradumu caur proceduālo jeb mehānisko atmiņu, kura AD slimniekiem ir visai labi saglabāta līdz vēlīnai slimības fāzei (26).

Palīgierīču izmantošana atgādinājumam (26):

- kalendārs – ieteicams ieviest lielu tāfeles tipa kalendāru, kas vienmēr atrodas vienā vietā, tā izstrādājot slimniekam ieradumu tajā ielūkoties;
- speciālas vietas – izveidot strikti nozīmētas vietas, kur glabāt konkrētas lietas, lai izstrādātos ieradums un slimnieks zinātu, kur tās atrodas, piem., apavus atstāt noteiktā vietā pie ieejas durvīm – tā pacients nekad nejaucas pēc tiem, drēbes sagatavot un likt uz viena konkrēta krēsla, lai pacientam nav jājautā pēc apģērba, ēdiens, kas sagatavots priekš uzsildīšanas mikroviļņu krāsnī, tiek atstāts uz galda pa labi no ledusskapja, utml.;
- ziņojumu dēļi un tāfeles – vieta, kur pielikt tuvinieku/draugu bildes, fotoattēlus ar vietām, kur šodien plānots doties vai ar ko nodarboties – palīdz slimniekam izstrādāt ieradumu aplūkot uz tāfeles aizmirsto informāciju, nevis nemitīgi jautāt piederīgajiem.
- Izteismīgs attēls ir informatīvāks nekā mutiska informācija – veids kā palīdzēt slimniekam atcerēties informāciju, piem., lai liktu atcerēties, ka šodien ciemos brauc mazmeita, parādīt pacientam viņas bildi (26).
- Mūzikas terapija – aktivizē bazālos ganglijus un smadzenītes, kas relatīvi nav skarti AD gadījumā. Mūzika, uz kuru AD pacienti pozitīvi reaģē ir tā, kas iemācīta pusaudžu gados vai jaunībā (26).
- Pacienta socializācija un kognitīvā stimulācija mēdz uzlabot viņa funkcionēšanas spējas (pozitīvi iedarbojoties uz garastāvokli, apātiju vai abiem) un palēnina atmiņas zudumu (26).
- Regulāri aerobie vingrinājumi – pastaigas, peldēšana pozitīvi ietekmē slimības gaitu, veicinot smadzeņu (hipokampa) neogēnēzi un tā uzlabojot kognitīvās spējas (26).

1.1.9.2. Farmakoloģiska ārstēšana

- **Alcheimera slimības ārstēšana.**
 - *Holinesterāzes inhibitori (Donepezili hydrochloridum, Rivastigminum, Galantamini hydrochloridum)*
 - Pozitīvs efekts uz kognitīvām funkcijām un vispārējo iznākumu pacientiem ar mērenu un vidēji izteiktu AD (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Slimniekiem ar AD holinesterāzes inhibitori (ChEI) jāordinē tiklīdz ir uzstādīta diagnoze (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (16).
 - ChEI uzlabo atmiņu un citus izziņas aspektus, uzlabo pacienta funkcionēšanu un mazina uzvedības un neiropsihiatriskos simptomus (16).
 - Izteiktas AD formas gadījumā ChEI nedod pozitīvu efektu uz slimības gaitu un to lietošana nav pamatota. Pagaidām nav skaidrs kurā slimības laikā būtu jāatceļ ChEI (2). Viens no ieteikumiem ir turpināt lietot ChEI līdz brīdim, kamēr slimība kļūst tik smaga, ka pacientu jāievieto hospisā, kur slimnieks varētu pienācīgi nomirt aprūpēts un komfortā (16).
 - Ārstēšana pamatā ir labi panesama, tomēr nereti gastrointestinālu blakņu (slikta dūša, vemšana, diareja) dēļ (2,16) terapija jāpārtrauc (2).
 - Slimnieki, kuri netolerē vai nav terapeitiska efekta no viena ChEI preparāta var labi panest vai uzrādīt efektu no cita šīs grupas medikamenta (**III klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - *Rivastigminum* ir arī transdermāla forma – mazāk blakņu nekā orālai formai, bet efekts līdzīgs (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - ChEI piemīt pozitīvs efekts uz ne-kognitīviem uzvedības un psihiatriskiem AD simptomiem mērenas, vidēji izteiktas un izteiktas AD formu gadījumā (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), biežāk ziņots par pozitīvu medikamenta ietekmi uz psihozēm un apātiju (**II klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Reālistiski sagaidāmais terapeitiskais efekts un potenciālās medikamenta blaknes svarīgi apspriest ar pacientu un viņa piederīgajiem/aprūpētājiem (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)).
 - *N-metil-D-aspartāta receptoru antagonisti (Memantini hydrochloridum)*
 - Preparātam piemīt ticama pozitīva kognitīvo funkciju ietekme visās AD smaguma pakāpēs, bet efekts uz kopējo iznākumu un uzvedību tika pētīts tikai vidēji izteiktai un izteiktai AD formām (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).

- Medikamenta ordinēšana vienu reizi dienā ir tikpat efektīva kā preparāta nozīmēšana lietošanai divas reizes dienā (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Pacienti ar izteiktu kognitīvo deficītu konstatē pozitīvu medikamenta ietekmi uz murgu idejām, uzbudināmību, aizkaitināmību un agresiju (**II klase B līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Iegūstamais labums no *Memantini hydrochloridum* pievienošanas holīnesterāzes inhibitoriem nav zināms, pagaidām šo medikamentu kombinācijas efektivitāte uz kognitīviem un ne-kognitīviem simptomiem nav pierādīts (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Sistēmiskā analīzē ir konstatēts neliels, tomēr ticams kombinētās terapijas pārkums par ChEI monoterapiju pacientiem ar vidēji izteiktu un izteiktu AD attiecībā uz uzvedības traucējumiem, kognitīvo funkciju un vispārējo klīnisko efektu, bez norādēm par lielāku varbūtību blakņu attīstībai kombinētās terapijas rezultātā kā no monoterapijas (**vājš pierādījuma līmenis**, EFNS, 2015; (27)).
 - Reālistiski sagaidāmais terapeitiskais efekts un potenciālās medikamenta blaknes svarīgi apspriest ar pacientu un viņa aprūpētājiem (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)).
- *Citi medikamenti*
- Nav vēlams ordinēt *Acetylsalicylic acid* AD ārstēšanai (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Nav vēlams nozīmēt E vitamīnu AD ārstēšanai (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (28).
 - Nav pierādīts *Ginko biloba* statistiski ticams klīnisks ieguvums pacientiem ar AD un mēreniem kognitīviem traucējumiem (**I klase**, EFNS, 2010; (2)), (28).
 - Steroīdiem, nesteroīdiem pretiekaisuma medikamentiem un ciklo-oksigenāzes-2 inhibitoriem, nootropiem, statīniem nav pietiekošu pierādījumu, lai tos nozīmētu AD un mēreno kognitīvo traucējumu ārstēšanai (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)), (28).
 - Sievietēm post-menopauzes periodā estrogēna + progestīna lietošana statistiski ticami palielina demences attīstības risku (**I klase**, EFNS, 2010; (2)), (29), tāpēc sievietēm post-menopauzes vecumā nerekomendē HAT izolētai atmiņas traucējumu korekcijai (29).

- **Uzvedības un psihiatrisko simptomu ārstēšana.**
 - Būtiski, ja tas ir iespējams, sākt ar ne-farmakoloģisku pieeju (izglītošana, vingrinājumi, aromaterapija, mūzikas terapija) (**C līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Augstāk ir aprakstīts *Memantini hydrochloridum* un ChEI efekts uz šiem simptomiem (2).
 - Klasisko un atipisko antipsihotisko līdzekļu nozīmēšana ir efektīva, *Risperidonum* demonstrē labāku ietekmi uz agresiju, uzbudinājumu un psihozēm (**I klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Antipsihotiskie preparāti ir nozīmējami tikai vidēji izteiktas un izteiktas AD formas pacientiem vai slimniekiem ar smagiem uzvedības un psihiatriskiem simptomiem, kas rada nozīmīgu distressu un nepadodas citai (ne-farmakoloģiskai vai ChEI) terapijai vai kad citi medikamenti nelīdz (**A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
 - Antipsihotiskiem līdzekļiem piemīt potenciāli nopietnas blaknes, īpaši paaugstināts insulta risks, paaugstināta mirstība, parkinsonisms un kognitīvo funkciju pasliktināšanās – tāpēc preparātus jānozīmē piesardzīgi, mazās devās un īsu periodu tiem pacientiem, kam ir vidēji smagi un smagi psihiatriskie simptomi, izvērtējot riskus un ieguvumus (**labā prakse**, EFNS, 2010; (2)).
 - Pēc uzvedības un psihiatrisko simptomu redukcijas antipsihotiskie medikamenti ir atceļami – lielākoties bez simptomu atgriešanās (2).
 - Ir nepietiekoši dati par citu preparātu efektivitāti. Karbamazepīni piemērojami agresijas gadījumā (**II klase**, EFNS, 2010; (2)), Valproāta efektivitāte nav pierādījusies (**II klase**, EFNS, 2010; (2)).
 - Antidepresanti, sevišķi Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibītori ir piemēroti depresijas ārstēšanai AD pacientiem (**II klase B līmenis**, EFNS, 2010; (2)). Pamatā labi panesami, praktiski nepiemīt sedatīvs efekts, līdz ar to reti kad rada kognitīvo spēju pasliktināšanos (30).
 - Rekomendē SSRI nozīmēt mazās devās (30):
 - *Sertralinum* mērķa deva 75-150 mg dienā, vispārējā deva demences pacientiem 50-200 mg;
 - *Citalopramum* mērķa deva 20 mg dienā, vispārējā deva demences pacientiem 10-40 mg;
 - *Escitalopramum* mērķa deva 10 mg dienā, vispārējā deva demences pacientiem 5-20 mg.
 - *Fluoxitinum* piemīt aktivējoša darbība, tāpēc nozīmējams apātijas gadījumā. Efekts parādās 6-8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas (pretstatā 2-3 nedēļas citiem SSRI)(30).

- Ja viens preparāts no SSRI nav efektīvs, cits šīs grupas pārstāvis var uzradīt terapeitisku efektivitāti (30).

1.1.10. Aprūpe un slimības menedžēšana

- Kognitīvā stimulācija un rehabilitācija ir apsveramas slimniekiem ar mērenu un vidēji izteiktu AD formu (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)).
- Pacientiem un viņu piederīgiem svarīgi izskaidrot nepieciešamību sekot blakussaslimšanām, būtiski ir sniegt informāciju par sociālās aprūpes iespējām, ergoterapijas iespējām un nodrošināt logopēda piesaisti (**C līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
- Ar ergoterapijas palīdzību iespējams uzlabot slimnieka funkcionēšanu ikdienas dzīvē un mazināt nepieciešamību pēc neformālas aprūpes (**II klase B līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
- Aprūpētājus/aizgādņus ir būtiski informēt par AD izpausmēm un gaitu, kā arī var būt noderīgi apmeklēt atbalsta grupas. Stress un depresija aprūpētāju vidū ir visai bieži izplatīti, šajā gadījumā aprūpētājiem nepieciešams sniegt lielāku atbalstu un uzmanību, un/vai var būt nepieciešama medikamentozās terapijas nozīmēšana (2,16).
- Randomizētajos pētījumos konstatēts, ka izglītojot un atbalstot aprūpētājus viņiem mazinās psihisku simptomu izpausmi, kas savukārt pozitīvi iespaido AD pacientu slimības gaitu (**I klase A līmenis**, EFNS, 2010; (2)).
- Slimības menedžēšana sevī ietver regulāru medikamentozās terapijas efektivitātes un blakņu izvērtēšanu, kā arī kontroli par izmaiņām demences smaguma pakāpē, piem., ar neirokognitīvo testu palīdzību (**laba prakse**, EFNS, 2010; (2)). Neatņemama AD menedžēšanas sastāvdaļa ir regulāra blakusslimību (tajā skaitā aprūpētāja stresa pakāpi) novērtēšana (2).

1.1.11. Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis (EFNS)	Noteikumi Nr.469
Neiroloģiskā un vispārējā fizikālā izmeklēšana ir nozīmīga, lai atšķirtu AD no citām primārām deģenerācijām, sekundārām demencēm un komorbiditātēm	laba prakse	D
Svarīgi, lai anamnēzes datus papildina pacienta tuvinieki	A	A
Uzvedības un psihiatrisko simptomu noteikšana ir būtiska, tā kā neiropsihiatriskie simptomi attīstās lielākai daļai demences pacientu slimības gaitā un 35-75% slimniekiem ar mēreniem kognitīviem traucējumiem	I	A
Uzvedības un psihiatrisko simptomu noteikšanu jāveic visiem slimniekiem ar nomāktām kognitīvām spējām	A	A
Informācija jāapkopo no tuviniekiem, izmantojot speciālās vērtēšanas skalas	laba prakse	D
Pirmais solis AD menedžēšanā ir simptomus atpazīt un diagnosticēt, tad savlaicīgi, saprotami un saudzīgi izskaidrot slimības izpausmes un tās gaitu pacientiem un viņu piederīgiem	B IV	C
Diagnozes atklāšanai pašai par sevi nav negatīvas ietekmes, tas patiesībā spēj mazināt depresiju un trauksmi slimniekiem un viņu tuviniekiem	II	B
Ja ir tāda iespēja, klīnicists var ierosināt pacientu sastādīt provizorisku plānu par savu ārstēšanu un aprūpi	laba prakse	D
Kognitīvs novērtējums ir jāveic viesiem pacientiem ar aizdomām par demenci	A	A
Kvantitatīva neiropsiholoģiskā izvērtēšana ir piemērojama slimniekiem ar apšaubāmu diagnozi vai agrīnu AD	B	B
Kognitīvās funkcijas izvērtēšanai sevī jāietver vispārēju izziņas funkciju noteikšanu un galveno kognitīvo domēnu detalizētu izvērtēšanu	A	A

Neiropsiholoģiskie un klīniskie skrīninga instrumenti nodrošina samērā precīzu AD diagnosticēšanu	III	C
MMSE ir visplašāk izmantotais neiropsiholoģiskais skrīninga tests	I	A
Atmiņu, sevišķi epizodisku atmiņu, ir svarīgi sistemātiski izvērtēt, tāpēc ka tās funkcija bieži ir traucēta jau agrīnajā AD stadijā sakarā ar temporālās daivas atrofiju	I	A
Būtiski ir noteikt laboratoro analīžu minimumu, lai verificētu citas ārstējamas patoloģijas, kas mēdz būt saistītas ar kognitīvo spēju sarukumu, sevišķi atipiskas AD formas gadījumā	labā prakse	D
Rutīni noteikt CSŠ glikozes līmeni un kopējā olbaltuma daudzumu diferenciāldiagnostiskos nolūkos	labā prakse	D
Strauji progresējošas demences gadījumā CSŠ noteikt 14-3-3 proteīnu, lai izslēgtu Kreicfelda-Jākoba slimību	B	B
Abnormāls (zems) β -amiloīda-42 līmenis un palielināts <i>tau</i> proteīns (kopējs vai hiperfosforilēts) CSŠ atbalsta AD diagnozi	B	B
EEG var būt noderīga, lai atdiferencētu AD no subjektīvām sūdzībām un psihiatriskām slimībām, kā arī atipiskas AD klīniskās gaitas gadījumā	labā prakse	D
Strukturāla attēldiagnostika ir veicama vismaz vienu reizi slimniekiem ar kognitīviem traucējumiem, lai <u>izslēgtu</u> citu, t.sk. potenciāli ķirurģiski ārstējamu, patoloģiju un <u>apstiprinātu</u> specifisku radioloģisku AD atradni	labā prakse	D
Ja pastāv aizdomas par demenci, MRI ir izvēles attēldiagnostikas metode. Gadījumos, kad MRI nav pieejama vai ir kontrindicēta – veicama CT, la izslēgtu lielus strukturālus bojājumus, plašus infarktus un hidrocefāliju	labā prakse	D
Agrīnās AD gadījumā atrofijas process skar papildus arī mugurējos smadzeņu rajonus: predominanti <i>precuneus</i> un mugurējo cingulāro garozu	B II	B
Temporālās mediālās daivas atrofija ir viens no apstiprinošiem biomarķieriem AD diagnozes uzstādīšanā, ko apstiprina koronārajos MRI T1	A II	A

uzsvērtajos attēlos		
Atipiskas AD klīniskās prezentācijas gadījumā temporālā mediālā daiva ir retāk atrofijas skarta, taču vēro izteiktāku atrofiju parietālajos, laterālajos temporālajos un frontālajos reģionos	B III	C
Hipokampa atrofija labāk redzama MRI, taču var būt konstatējama arī jaunākās paaudzes CT	B II	B
Papildus MRI palīdz monitorēt izmaiņas galvas smadzenēs dinamikā, sekojot slimības procesam un izskaidrojot to pacientam un viņa piederīgajiem	laba prakse	D
Rutīni pacientam ar atmiņas traucējumiem kam anamnēze, fizikālā izmeklēšana, kognitīvo funkciju testi un CT vai MRI liecina par AD (arī vaskulāru demenci vai citas etioloģijas demenci), funkcionālās attēldiagnostikas izmeklējumi <u>NAV nepieciešami!</u>	A II	A
SPECT un PET ir pielietojami kā papildus metode šaubu gadījumā diagnozes uzstādīšanas procesā	A II	A
Funkcionālas attēldiagnostikas pielietošana var palīdzēt diagnosticēt (vai izslēgt) neurodeģeneratīvu demenci subjektiem ar kognitīvo funkciju traucējumiem, kam vēro rupjas neiropsihiatriskas izpausmes (īpaši depresija vai uzbudinājums) un gadījumos, kad kognitīvo testu veikšana ir apgrūtināta	laba prakse	D
AD gadījumā PET uzrāda reducētu glikozes metabolismu parietālajā un augšējā/mugurējā temporālajā reģionā, mugurējā cingulārajā garozā un <i>precuneus</i> , mazākā mērā – frontālajās daivās kopā ar relatīvi saglabātu metabolismu somatomotorajā un vizuālajā garozā, bazālajos ganglijos un smadzenītēs	A II	A
Dopamīnērgiskie SPECT attēli ir noderīgi, lai atdiferencētu AD no Levi ķermenīšu demences	A I	A
Ja klīniski pastāv aizdomas par demenci, bet ¹⁸ FDG PET atradne ir normāla–neurodeģeneratīva patoloģija ir maz iespējama	A II	A
Savlaicīga blakusslimību diagnosticēšana un ārstēšana AD diagnozes uzstādīšanas laikā un turpmāk var uzlabot šo slimnieku kognitīvās spējas	laba prakse	D

Blakusslimības jāapsver kā iespējamās uzvedības traucējumu un psihisko simptomu izraisītājus	C	C
Estrogēnu plus progestīna lietošana sievietēm post-menopauzes periodā asociējas ar ticami palielinātu demences attīstības risku	I	A
Nav pierādīts <i>Acetylsalicylic acid</i> pozitīvs efekts uz kognitīvo traucējumu primāro profilaksi un AD ārstēšanu	I, A	A, A
Patlaban nav skaidru rekomendāciju attiecībā uz AD primāru profilaksi	A	A
Nav pierādīts <i>Ginkgo biloba</i> profilaktisks efekts uz AD	I	A
ChEI piemīt pozitīvs efekts uz kognitīvām funkcijām un vispārējo iznākumu pacientiem ar mērenu un vidēji izteiktu AD	A I	A
Pacientiem ar AD holīnesterāzes inhibītori jāordinē uzstādot diagnozi	A	A
Slimnieki, kuri netolerē vai nav terapeitiska efekta no viena ChEI preparāta var labi panest vai uzrādīt efektu no cita šīs grupas medikamenta	III	C
ChEI piemīt pozitīvs efekts uz ne-kognitīviem uzvedības un psihiatriskiem AD simptomiem mērenas, vidēji izteiktas un izteiktas AD formu gadījumā	A I	A
Ziņots par ChEI pozitīvu ietekmi uz psihozēm un apātiju	II	B
<i>Memantini hydrochloridum</i> piemīt ticama pozitīva kognitīvo funkciju ietekme visās AD smaguma pakāpēs, bet efekts uz kopējo iznākumu un uzvedību tika pētīts tikai vidēji smagai un smagai AD formām	A I	A
<i>Memantini hydrochloridum</i> ordinēšana vienu reizi dienā ir tikpat efektīva kā preparāta nozīmēšana lietošanai divas reizes dienā	I	A
Pacientiem ar izteiktu kognitīvo deficītu konstatē pozitīvu <i>Memantini hydrochloridum</i> ietekmi uz murgu idejām, uzbudināmību, aizkaitināmību un agresiju	B II	B
Pagaidām šo <i>Memantini hydrochloridum</i> un ChEI kombinācijas efektivitāte uz kognitīviem	I	A

un ne-kognitīviem simptomiem nav pierādīta		
Konstatēts neliels, tomēr ticams kombinētās terapijas (<i>Memantini hydrochloridum</i> + ChEI) pārākums par ChEI monoterapiju pacientiem ar vidēji izteiktu un izteiktu AD attiecībā uz uzvedības traucējumiem, kognitīvo funkciju un vispārējo klīnisko efektu, bez norādēm par lielāku varbūtību blakņu attīstībai kombinētās terapijas rezultātā kā no monoterapijas	vājš pierādījuma līmenis	D
Reālistiski sagaidāmais terapeitiskais efekts un potenciālās ChEI un <i>Memantini hydrochloridum</i> blaknes svarīgi apspriest ar pacientu un viņa piederīgajiem/ aprūpētājiem	labā prakse	D
Nav vēlams nozīmēt E vitamīnu AD ārstēšanai	A I	A
Nav pierādīts <i>Ginkgo biloba</i> statistiski ticams klīnisks ieguvums pacientiem ar AD un viegliem kognitīviem traucējumiem	I	A
Steroīdiem, nesteroīdiem pretiekaisuma medikamentiem un ciklo-oksigenāzes-2 inhibitoriem, nootropiem, statīniem nav pietiekošu pierādījumu, lai tos nozīmētu AD un mēreno kognitīvo traucējumu ārstēšanai	A I	A
Būtiski, ja tas ir iespējams, sākt ar ne-farmakoloģisku pieeju (izglītošana, vingrinājumi, aromaterapija, mūzikas terapija)	C	C
Klasisko un atipisko antipsihotisko līdzekļu nozīmēšana ir efektīva, <i>Risperidonum</i> demonstrē labāku ietekmi uz agresiju, uzbudinājumu un psihozēm	I	A
Antipsihotiskie preparāti ir nozīmējami tikai vidēji izteiktas un izteiktas AD formas pacientiem vai slimniekiem ar smagiem uzvedības un psihiatriskiem simptomiem, kas rada nozīmīgu distressu un nepadodas citai (ne-farmakoloģiskai vai ChEI) terapijai vai kad citi medikamenti nelīdz	A	A
Antipsihotiskiem līdzekļiem piemīt potenciāli nopietnas blaknes, īpaši paaugstināts insulta risks, paaugstināta mirstība, parkinsonisms un kognitīvo funkciju pasliktināšana	labā prakse	D
Antipsihotiskos līdzekļus nozīmē piesardzīgi, mazās devās un īsu periodu tiem pacientiem, kam ir vidēji smagi un smagi psihiatriskie simptomi, izvērtējot riskus un ieguvumus	labā prakse	D

Pacientiem un viņu piederīgiem svarīgi izskaidrot nepieciešamību sekot blakus-saslimšanām, būtiski ir sniegt informāciju par sociālās aprūpes iespējām, ergoterapijas iespējām un nodrošināt logopēda piesaisti	C	C
Kognitīvā stimulācija un rehabilitācija ir apsveramas slimniekiem ar mērenu un vidēji izteiktu AD formu	laba prakse	D
Ar ergoterapijas palīdzību iespējams uzlabot slimnieka funkcionēšanu ikdienas dzīvē un mazināt nepieciešamību pēc neformālas aprūpes	B II	B
Izglītojot un atbalstot aprūpētājus, viņiem mazinās psihisku simptomu izpausme, kas arī pozitīvi iespaido AD pacientu slimības gaitu	A I	A
Slimības menedžēšana – regulāra medikamentozās terapijas efektivitātes un blakņu izvērtēšana, kontrole par izmaiņām demences smaguma pakāpē (ar neirokognitīvo testu palīdzību)	laba prakse	D

1.2. Vaskulāri kognitīvie traucējumi un vaskulāra demence

Termins **vaskulāri kognitīvie traucējumi** (VaKT) aptver sindromu grupu, kas attīstās heterogēnu cerebrovaskulāru slimību (CVS) rezultātā un klīniski var variēt no viegliem kognitīviem traucējumiem līdz pat demencei (31). Gadījumos, kad VaKT ir salīdzinoši viegli vai mēreni izteikti, pacientam var būt sūdzības par izmainītām kognitīvajām funkcijām vai arī, vēršoties pie speciālista un veicot neiropsiholoģisku kognitīvo spēju izpēti, tiek objektīvi pierādīts kognitīvs deficīts (15,32). Populācijā, kas vecāka par 65 gadiem, VaKT sastop ap 5% indivīdu (32).

Gadījumus, kad CVS rezultātā attīstījušies kognitīvie traucējumi ir pietiekami izteikti lai pacientam radītu arī nespēju veikt ikdienas aktivitātes, dēvē par **vaskulāru demenci**³ (VaD) (33). Vaskulārā demence ASV un Eiropā ir otrā biežāk sastopamā demences forma pēc Alzheimerera slimības (AD)⁴ (34). Vaskulārā demence Rietumvalstīs aptver ap 1,5% populācijas, incidence variē no 20-40 uz 100'000 indivīdiem gadā vecuma grupā 60-69 gadi un 200-700 uz 100'000 indivīdiem gadā vecumā virs 80 gadiem (6). Tā saucamā "tīrā" VaD (nav identificēts neviens cits demences cēlonis) aptver 5-10% no visiem demenču veidiem (33), visvairāk skarot vecāka gadagājuma cilvēkus, kā arī tos, kam pastāv multipli vaskulāri riska faktori (31,32).

Aptuveni 10-15% gadījumu demence attīstās vienlaikus pastāvošas CVS un neurodeģeneratīvas slimības (piem., AD) rezultātā – šajā gadījumā tiek lietots apzīmējums **jauktas** jeb **kombinētas ģenēzes demence** (32,33,35).

1.2.1. Etioloģija, patoģenēze

VaKT un VaD cēloņi aptver plašu heterogēnu CVS grupu, kurā ietilpst:

- cerebrāli išēmiski un hemorāģiski insulti (31,32);
- smadzeņu baltās vielas bojājumi (31,32);
- galvas smadzeņu maģistrālo asinsvadu ateroskleroze (31,32);
- sīko cerebrālo asinsvadu slimības, t.sk. sīko cerebrālo asinsvadu ateroskleroze, arterioskleroze, arterioloskleroze un lipohialinoze (36);
- retākos gadījumos ģenētiskas slimības – CADASIL, CARASIL, cerebrāla amiloīdā angiopātija, hereditāra cerebrāla hemorāģija ar amiloidozi (HCHWA) – Nīderlandes un Islandes tips, autosomāli dominantā retināla vaskulopātija ar cerebrālu leukodistrofiju (RVCL) (37), hereditāra

³Literatūrā sastopami apzīmējumi – pēcinsultu demence, multi-infarktu demence, subkortikālā demence.

⁴Pēc citiem literatūras avotiem – otrā biežāk sastopamā demences forma ir Levi ķermenīšu demence [65-67].

hemorāģiska teleangiektāzija, hiperhomocisteinēmija, mitohondriāla encefalopātija ar laktātacidozi un krampjiem (MELAS), moja-moja (*moya-moya*) slimība, sīkšūnu anēmija, Fābri slimība (38).

VaD attīstās traucētu galvas smadzeņu funkciju rezultātā, ko var izraisīt jebkura no augstāk minētajām CVS (36). VaD attīstībā būtiska nozīme ir gan cerebrālu infarktu (CI) lokalizācijai un plašumam, gan arī to kopējam skaitam. Multipli CI var radīt difūzu galvas smadzeņu hipoksiju, iekaisumu, oksidatīvo stresu un hematoencefāliskās barjeras bojājumu, kā rezultātā attīstās smadzeņu funkciju traucējumi (31).

Lai gan CVS aptver plašu slimību grupu, vienkāršotākai VaD un VaKT patoģenētisko procesu izpratnei tās iedalāmas četrās lielās grupās (33,36).

Smalko cerebrālo asinsvadu (išēmiska) slimība (subkortikāla VaD).

- Skar galvenokārt galvas smadzeņu dziļās, penetrējošās artērijas un izraisa centrāli un perifēri novietotās galvas smadzeņu baltās vielas bojājumus. Šo asinsvadu bojājuma pamatā ir lipohialinozes, arteriolosklerozes attīstība un mikroembolu rašanās, Binsvangeras slimība, retos gadījumos cēlonis ir CADASIL (33).
- Lipohialinozes gadījumā galvas smadzeņu dziļo, penetrējošo artēriju sienīņu veidojošajā saistaudu slānī rodas eozinofila materiāla depozīti, samazinot galvas smadzeņu audu trofiku un izsaucot CI. Pastāv uzskats, ka lipohialinoze attīstās sekundāri cerebrovaskulāras autoregulācijas izmaiņu dēļ, kas noris pie hroniskas arteriālas hipertensijas un novecošanās procesā (33).
- Mikroemboli, kuru ģenēze saistāma ar asinsvadu ateromu, koagulopātiju vai kardiālu patoloģiju, var aizsprostot sīkos cerebrālos asinsvadus un radīt išēmiju (33).
- Smalko cerebrālo asinsvadu išēmiska slimība ir visai izplatīta vecāka gadagājuma cilvēku populācijā – sastopama vairumam indivīdu pēc 70 gadu vecuma. Maza apjoma smalko cerebrālo asinsvadu išēmiskas slimības process parasti nerada vērā ņemamus kognitīvos traucējumus vai demenci, taču, šim procesam progresējot līdz vidēji plašam un plašam galvas smadzeņu bojājumam, indivīdam var attīstīties VaKT un VaD (33).

Multipli kortikāli infarkti (multi-infarktu demence, kortikāla VaD, pēcinsultu demence).

- Attīstās multiplu galvas smadzeņu lakunāru infarktu, mikroinfarktu, kortikālu un subkortikālu infarktu rezultātā. To vadošais cēlonis ir embolija, kas rodas gan kardiālu (t.sk. ātriju fibrilācijas, miokarda infarktu u.c.), gan karotīdo artēriju un aortas patoloģiju rezultātā (33).

Stratēģiski lokalizētu infarktu demence.

- Attīstās gadījumos, kad galvas smadzeņu fokāls un nereti neliela apjoma bojājums skar stratēģiski nozīmīgus galvas smadzeņu kognitīvo funkciju centrus – mediālās temporālās daivas (hipokampālā formācija, entorinālā garoza, parahipokampālā garoza), *gyrus angularis*, *gyrus cingulate*, *thalamus*, *fornix*, *prosencephalon* bazālo daļu, *nucleus caudatus*, *globus pallidus* (33).
- Parasti šādus bojājumus rada t.s. lakunārie infarkti vai embolu izraisīti infarkti, taču arī hipertenzīvas hemorāģijas var būt to cēlonis (33).

Cerebrāla amiloīdā angiopātija.

- Attīstās β -amiloīda (galvenokārt $A\beta_{40}$) izgulsnēšanās rezultātā smalko un vidēja kalibra leptomeningeālo un virspusējās garozas (parieto-okcipitālo, temporo-parietālo un dažreiz frontālo) artēriju *intima media* slānī.
- Skarto asinsvadu sienīņu sabiezēšana un hialinizācija var izraisīt galvas smadzeņu parenhimālas hemorāģijas (33).

1.2.2. Riska faktori

Ņemot vērā VaD saistību ar CVS klātbūtni, būtu gaidāms, ka tām pastāv saistīti riska faktori. Pasaulē plaši veiktajos pētījumos šajā jomā neiezīmējas skaidri postulāti (39) – vēl joprojām iegūtie dati nav viennozīmīgi un pat pretrunīgi, tādēļ daļai no zemāk minētajiem VaD riska faktoriem ir spekulatīvs raksturs.

VaD attīstības riska faktori (34,40-44):

- liels pacienta vecums;
- cerebrāls infarkts;
- perifēro artēriju slimība;
- koronāro artēriju slimība;
- ātriju fibrilācija;
- zema sirds izsviedes frakcija;
- arteriāla hipertenzija;
- cukura diabēts;
- metabolais sindroms;
- dislipidēmija;
- hiperglikēmija;
- smēķēšana;
- zems fizisko aktivitāšu līmenis;
- liekais ķermeņa svars;

- neveselīgs uzturs;
- paaugstināts homocisteīna līmenis asinīs;
- apolipoproteīna E genotips;
- hronisks iekaisums;
- hroniska nieru slimība;
- depresija.

1.2.3. Ģenētiskie riski

Dažādu CVS attīstības pamatā pastāv ģenētiskie riska faktori, kas savukārt var palielināt VaD attīstības risku, piem., CADASIL, kas saistāma ar 19. hromosomas p13 lokusā lokalizētā *NOTCH3* gēna mutāciju (33). VaD attīstības risks var pieaugt 2-4 reizes indivīdiem, kam ģimenes anamnēzē ir vismaz viens pirmās pakāpes radnieks ar demenci (40).

1.2.4. Prognoze

Zaudēto kognitīvo funkciju uzlabošanās pēc saņemtās CI rehabilitācijas ir maz ticama, taču atsevišķiem slimniekiem iespējama simptomu fluktuācija ar uzlabojuma periodiem. Pacientiem ar VaKT nereti 2-5 gadu laikā kognitīvie traucējumi progresē līdz VaD (45-47). Kopumā tiek lēsts, ka VaD pacientu dzīvildze aptver aptuveni 5 gadus kopš diagnozes uzstādīšanas brīža (48-50).

1.2.5. Klīniskā aina

- VaD klīniskā aina ir variabla un ir atkarīga gan no pamatā esošās CVS gaitas, gan arī skartajiem galvas smadzeņu reģioniem un struktūrām (33).
- Lielākajai daļai VaD pacientu līdzās citu kognitīvo funkciju izmaiņām prevalējoši tiek traucētas frontālās izpildfunkcijas un kognitīvo funkciju norises ātrums (33).
- Raksturīga izmainīta uzmanība – apgrūtināti izpildīt uzdevumus, kuru veikšanai nepieciešams izmantot darba atmiņu, piem., veicot secīgas aritmētiskas darbības, izburtojojot vārdus atpakaļgaitā vai nosaucot gada mēnešus atpakaļejošā secībā; izmaiņas valodā (vārdu izvēles problēmas, multiplu vai stratēģisku CI gadījumā iespējama arī afāzija), traucēta atmiņa, spriešanas spējas, kritika un ar redzi saistītās uztveres funkcijas (51,52).

Klīniski izdalāmi divi galvenie VaD klīniskās manifestācijas tipi.

Kortikāls sindroms – attīstību galvenokārt nosaka multipli, stratēģiski lokalizēti CI, cerebrāla amiloīdā angiopātija. Tiek skarti galvas smadzeņu kortikālie rajoni. Sindromam raksturīgās pazīmes atkarīgas no bojātās galvas smadzeņu daivas un var izpausties ar variablu neiroloģisku fokālu deficītu (33,51,52):

- samazinātas koncentrēšanās spējas;
- kritikas trūkums;
- abulija;
- apātija;
- akinētisks mutisms;
- afāzija;
- agnozija;
- apraksija;
- akalkulija;
- dizartrija;
- hemineglekts;
- hemiparēze;
- koordinācijas traucējumi;
- ar redzi saistītās telpiskās uztveres traucējumi;
- inkontinence;
- sensorā disfunkcija;
- apjukums, uzbudinājums;
- anterogrādā amnēzija.

Jāņem vērā, ka kortikāli insulti var noritēt arī subklīniski – bez acīmredzamām CI pazīmēm. Šajā gadījumā slimniekam var attīstīties kognitīvi traucējumi, taču nereti klīniskais stāvoklis mēdz nedaudz uzlaboties līdz nākamajam cerebrovaskulārajam notikumam. Tādējādi kortikāla sindroma klīniskā gaita var iezīmēties ar fluktuējošu un “pakāpienveidīgu” norisi (52).

Subkortikāls sindroms – vadošā nozīme attīstībā ir smalko cerebrālo asinsvadu išēmiskai slimībai, kā rezultātā tiek skarta galvas smadzeņu subkortikāli novietotā baltā viela un galvas smadzeņu kodoli. Tā kā lielākā daļa galvas smadzeņu subkortikālās baltās vielas ir iesaistīta informācijas transmisijā starp pieres daivām un citām galvas smadzeņu struktūrām, tad pacientiem klīniski prevalē frontālo izpildfunkciju traucējumi:

- samazinātas koncentrēšanās spējas (33,51,52);
- darba atmiņas samazināšanās (piem., nespēja atcerēties ciparus un veikt aprēķinus galvā) (33,51,52);
- personības un garstāvokļa izmaiņas, abulija, apātija, depresija, pseidobulbārs afekts (53);

- atmiņas zudums (54);
- fokāls motors deficīts (33,51,52);
- gaitas traucējumi (*marche a petit pas* – “magnētiska jeb frontāla” gaita, kam raksturīga pārvietošanās ar sīkiem soliņiem), nestabilitāte, biežas krišanas epizodes (33,51,52);
- mazā iegurņa orgānu darbības traucējumi (urīna inkontinence, imperatīva tipa mikcijas traucējumi utml.)(33,51,52);
- pseidobulbārs sindroms (33,51,52).

Subkortikāla sindroma gadījumā VaD gaita var būt gan pakāpeniski un vienmērīgi progresējoša, gan “pakāpienveida” ar lēnāku vai straujāku klīnisku pasliktināšanos (33,52).

1.2.6. Diagnostiskie kritēriji

VaKT un VaD noteikšanai literatūrā pieejamas vairākas diagnostisko kritēriju variācijas, kas savstarpēji atšķiras ar demences definīciju, iekļautajām CVS, blakusslimību izslēgšanas kritērijiem, prasībām ņemt vērā fokālo neiroloģisko atradni, nepieciešamību CVS klātbūtni apstiprināt ar papildus attēldiagnostiskajiem izmeklējumiem, kā arī ņemt vērā, vai pastāv saistība starp cerebrovaskulāru notikumu un kognitīvo traucējumu attīstību laikā.

Divi biežāk izmantojamie VaKT un VaD diagnostiskie kritēriji nāk no 1) Mentālo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM; 5 izdevums, 2013.g.)) un 2) Nacionālās Neiroloģisko slimību un insulta institūta-Starptautiskās Neurozinātņu un izglītības asociācijas (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)).

1.2.6.1. DSM-5 diagnostiskie kritēriji vaskulāro kognitīvo traucējumu diagnosticēšanai

1.2.6.1.1. DSM-5 kritēriji izteiktiem un mēreniem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem (33)

Pastāv kritēriju atbilstība, lai diagnosticētu izteiktus vai mērenus neirokognitīvus traucējumus (sk. punktus 1.1.6.1.1. – 27.lpp. UN 1.1.6.2.1. – 29.lpp.).

Klīnisko pazīmju attīstība saistāma ar vaskulāras slimības klātbūtni, par ko liecina kāds no zemāk uzskaitītajiem kritērijiem:

- kognitīvo traucējumu sākums saistāms ar vienu vai vairākiem cerebrovaskulāriem notikumiem;
- kognitīvais deficīts galvenokārt izpaužas ar kompleksās uzmanības (t.sk. informācijas apstrādes ātruma) un frontālo izpildfunkciju traucējumiem;
- pastāv medicīniskā anamnēze, fizikālās izmeklēšanas dati un/vai attēldiagnostiskā atradne, kas liecina par cerebrovaskulāru notikumu klātbūtni, ar ko izskaidrojami kognitīvie traucējumi;
- simptomi nav skaidrojami ar citām neiroloģiskām vai sistēmiskām saslimšanām.

1.2.6.1.2. DSM-5 kritēriji varbūtējiem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem (33)

Ir patiens vismaz viens no zemāk minētajiem kritērijiem (pretējā gadījumā pielāgojuma diagnoze ir „iespējami VaKT”):

- klīniskos kritērijus apstiprina attēldiagnostiskie izmeklējumi, kur vizualizējams CVS izraisīts galvas smadzeņu parenhimāls bojājums;
- kognitīvo funkciju izmaiņas saistāmas ar vienu vai vairākiem dokumentētiem cerebrovaskulāriem notikumiem;
- pastāv klīniski un ģenētiski (piem., CADASIL) pierādījumi cerebrovaskulārai slimībai.

1.2.6.1.3. DSM-5 kritēriji iespējamiem vaskulāriem kognitīviem traucējumiem (33)

Slimība tiek diagnosticēta gadījumā, ja klīniski pastāv aizdomas par VaKT, taču nav pieejami galvas smadzeņu attēldiagnostiskie izmeklējumi un nepastāv saistība laikā starp kognitīvo traucējumu attīstību un viena vai vairāku cerebrovaskulāro notikumu manifestāciju.

1.2.6.2. NINDS-AIREN diagnostiskie kritēriji vaskulāras demences diagnosticēšanai

1.2.6.2.1. NINDS-AIREN kritēriji varbūtējai vaskulārai demencei

Atbilst visi zemāk minētie kritēriji (45).

- Attīstījusies demence, ko nosaka iepriekšējā kognitīvā stāvokļa pasliktināšanās – izpaužas ar atmiņas un divu citu neirokognitīvo domēnu izmaiņām (orientācija, uzmanība, valoda, ar redzi saistītā telpiskā uztvere, izpildfunkcijas, motorā kontrole un praksija), kuras vēlams apstiprināt ar

pacienta klīnisku un neiropsiholoģisku izvērtēšanu. Neurokognitīvajam deficītam ir jābūt pietiekoši izteiktam, lai ietekmētu pacienta spējas veikt ikdienas aktivitātes, atskaitot pēcinsulta radītās fiziskās sekas.

- Izslēgšanas kritēriji: izmainīta apziņa, delīrijs, psihoze, izteikta afāzija vai vērā ņemami sensomotori traucējumi, kas apgrūtina neurofizioloģiskās testēšanas veikšanu, sistēmiskas un CNS saslimšanas (t.sk. Alcheimera slimība), kas pašas par sevi var radīt atmiņas un kognitīvo funkciju traucējumus.
- Pastāv CVS, ko apstiprina neiroloģiskās izmeklēšanas rezultātā konstatēts fokāls neiroloģisks deficīts (hemiparēze, kortikonukleāra nepietiekamība, pozitīvs Babinska reflekss, jušanas traucējumi, hemianopsija vai dizartrijs atbilstoši cerebrālam insultam (ar/bez anamnētiskiem datiem par iepriekšēju insultu)) un galvas smadzeņu attēldiagnostiskās izmeklēšanas (CT vai MRI) rezultātā iegūtie dati, kas norāda uz CVS un ietver multiplus maģistrālo cerebrālo asinsvadu infarktus vai atsevišķus, stratēģiski lokalizētus infarktus (*gyrus angularis*, *thalamus*, *prosencephalon* bazālā daļā, ACP vai ACA apasiņošanas baseinos), kā arī multiplus bazālo gangliju un galvas smadzeņu baltās vielas lakunārus bojājumus vai plašus periventrikulāri lokalizētus galvas smadzeņu baltās vielas bojājumus, vai to kombinācijas.
- Saistību starp demenci un CVS apstiprina vismaz viens no kritērijiem:
 - demence attīstījusies 3 mēnešu laikā pēc dokumentēta cerebrāla infarkta;
 - pacientam klīniski vērojama kognitīvo funkciju strauja pasliktināšanās vai kognitīvo traucējumu fluktuējoša, „pakāpienveida” progresija.

1.2.6.2.2. NINDS-AIREN klīniskās pazīmes, kas ir saskaņā ar varbūtējas vaskulāras demences diagnozi (45)

- Agrīni gaitas traucējumi (“*marche a petits pas*” jeb sīku soliņu/“magnētiska” gaita, ataktiska vai parkinsonisma gaita).
- Nestabilitāte, biežas neprovocētu kritienu epizodes anamnēzē.
- Urinācijas traucējumi – spontāna vai bieža vēlme veikt mikciju, ko nevar izskaidrot ar uroloģisku slimību.
- Pseudobulbāra parēze.
- Personības un garstāvokļa izmaiņas, abulija, depresija, emocionāla nesavaldība vai cita veida subkortikāli traucējumi, t.sk. psihomotora aizture un izmainītas izpildfunkcijas.

1.2.6.2.3. NINDS-AIREN kritēriji, kas vaskulāras demences diagnozes patiesumu padara apšaubāmu vai maz ticamu (45)

- Agrīni atmiņas traucējumi, to progresēšana un citu neirokognitīvo funkciju izmaiņas, piem., valodas (transkortikāla sensorā afāzija), motoro (apraksijas) un uztveres (agnozijas) iemaņu traucējumi, kam galvas smadzeņu attēldiagnostiskajos izmeklējumos nav atbilstošu bojājuma perēkļu.
- Atskaitot kognitīvo funkciju traucējumus, nepastāv cita fokāla neiroloģiskā deficīta pazīmes.
- Galvas smadzeņu CT vai MRI izmeklējumā netiek iegūti dati par cerebrovaskulāru saslimšanu.

1.2.6.2.4. NINDS-AIREN kritēriji, kas apstiprina klīniski iespējamu vaskulāro demenci (45)

- Demence (sk. punktu 1.2.6.2.1. – 59. lpp.) ar pavadošu fokālu neiroloģisko deficītu slimniekiem, kam galvas smadzeņu attēldiagnostiskajā izmeklēšanā nav pārliecinošu datu par CVS; VAI
- nav apstiprināta pārliecinoša saistība laikā starp demences attīstību un notikušu cerebrālu infarktu; VAI
- kognitīvo traucējumu sākums ir pakāpenisks/ar variablu gaitu (plato periodi vai klīniska uzlabošanās) un pastāv pierādījumi par vērā ņemamas CVS klātbūtni.

1.2.6.2.5. NINDS-AIREN kritēriji apstiprinātai vaskulārai demencei (45)

- Klīniski pastāv atbilstība iespējamai VaD (sk. punktu 1.2.6.2.4. – 61. lpp.).
- Biopsijas vai autopsijas patologanatomiskajā izmeklējumā iegūti dati par CVS klātbūtni.
- Nav datu par intraneironālu *tau* proteīna plātnīšu vai ekstracelulāru β -amiloīda proteīna agregātu palielinātu daudzumu; ne vairāk kā tas būtu raksturīgs konkrētajai pacientu vecuma grupai.
- Nav datu par citu saslimšanu vai patoloģiska procesa klātbūtni, kas var izraisīt demenci.

1.2.6.2.6. Vaskulāras demences klasifikācija zinātniskiem nolūkiem (45)

Balstoties uz klīnisko, radioloģisko un neiropatoloģisko atradni, iespējams identificēt tādas VaD apakškategorijas kā kortikāla VaD, subkortikāla VaD, talāmiska demence un Binsvangeras slimība.

1.2.7. Diagnostika

VaKT un VaD diagnostikas nolūkos primāri jāņem vērā:

- paša slimnieka vai radnieku/aprūpētāja sūdzības par pacienta kognitīvo funkciju redukciju. Ir būtiski precizēt kognitīvo traucējumu sākuma momentu un progresijas gaitu, korelāciju ar anamnēzē esošiem cerebrovaskulāriem notikumiem. Nepieciešams iztaujāt, vai pacientam sastopami tādi simptomi kā urīna nesaturēšana, gaitas traucējumi, atmiņas, domāšanas un darbošanās ātruma samazināšanās, garastāvokļa svārstības un personības izmaiņas, patstāvības zudums ikdienas aktivitāšu veikšanā (31,32);
- izjautāt par anamnēzē esošām kardiovaskulārām/kardiālām saslimšanām (piem., koronāra šuntēšana/stentēšana/angioplastija, aritmija u.c.), CVS, perifēro asinsvadu slimību, arteriālu hipertenziju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu (32);
- ģimenes anamnēzē jāietver informācija par CI, vaskulārām slimībām, demenci 1.pakāpes radniekiem (55). Jāņem vērā arī pacienta paradumi, piem., tabakas smēķēšana, fizisko aktivitāšu līmenis un lietotie medikamenti (32);
- veicot slimnieka fizikālo izmeklēšanu, jānosaka pulss, arteriālais asinsspiediens, ķermeņa masas indekss (KMI) (1,32).

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika ir atspoguļota 3. un 4. pielikumā.

1.2.7.1. Neuroloģiskā izmeklēšana

Neuroloģiskā stāvokļa izmeklēšanā jāvērs uzmanība cīpslu refleksu asimetrijai, redzes lauka defektiem, gaitas traucējumiem (ātruma un kustību uzsākšanas izvērtēšana), kustību un jušanas traucējumiem, kā arī citām fokālām neuroloģiskā deficīta pazīmēm (1,32).

1.2.7.2. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte

Testēšanu⁵ ir būtiski veikt, jo visu biežāko demenču formu sākuma stadijām ir selektīva anatomiska lokalizācija, kas izpaužas ar slimībai tipiskiem neiropsiholoģiskiem traucējumiem (2).

Latvijā pieejamos neiropsiholoģiskās kognitīvo spēju izpētes instrumentus sk. 34. lpp.

⁵Lielāko daļu testu drīkst novadīt tikai klīniskais psihologs. Neattiecas uz interviju, MoCA, pulksteņa zīmēšanu un atstāstīšanu.

1.2.7.3. Laboratoriskā diagnostika

Lai izslēgtu citas saslimšanas un identificētu potenciālos riska faktoros:

- B₁₂ vitamīns, Folskābes līmenis, D vitamīns, TSH, pilna asins aina, EGĀ, elektrolītu līmenis (t.sk. kalcijs), kreatinīns, ALAT, ASAT, bilirubīna frakcijas, tukšas dūšas glikēmija (1);
- antivielas, lai izslēgtu limbisku encefalītu vai Hašimoto tireoidītu (1);
- selektīvām pacientu grupām – *lupus* antigēna, ANA, ANCA, antifosfolipīdu antivielu noteikšana, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, HIV infekcijas izslēgšana (1);
- rutīnas CSŠ analīze ļauj identificēt vai izslēgt dažādus infekciozus demences cēloņus (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17)).

1.2.7.4. Funkcionālā diagnostika

- Nav pietiekošu pierādījumu rekomendācijām veikt EEG uzstādot demences diagnozi (1).
- Difūzu un fokālu izmaiņu gadījumā pastāv aizdomas par VaD, LBD vai AD (1).

1.2.7.5. Attēldiagnostika

- VaKT diagnostikas nolūkos apsverams veikt galvas smadzeņu CT vai MRI izmeklējumu (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)):
 - VaKT nav patognomu attēldiagnostisko pazīmju (15,31);
 - VaD diagnoze būtu jāapstiprina tikai tajos gadījumos, kad galvas smadzeņu vaskulāras dabas perēkļi var izskaidrot kognitīvu deficītu (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17));
 - galvas smadzeņu MRI vai CT vizualizējamās vaskulārās dabas izmaiņas galvas smadzenēs neizslēdz deģeneratīvas etioloģijas demenci. Nereti VaD kombinējas ar atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu denī, frontālajās un parietālajās daivās, tādējādi kognitīvais deficīts attīstās vairāku faktoru ietekmes rezultātā (15,31).
- MRI ir galvas smadzeņu attēldiagnostiskā izmeklēšanas izvēles metode CVS diagnosticēšanai un citu ārstējamu cerebrālu slimību izslēgšanai (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17)).
 - Veicot galvas smadzeņu MRI pacientiem ar aizdomām par VaD rekomendē:
 - ietvert augstas izšķirtspējas volumetriskās T1 sekvences uzsvērtos attēlus (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17));
 - ietvert šķērsriezuma T2 sekvences uzsvērtos attēlus (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17));

- ietvert šķērsriezuma FLAIR sekvenci (**laba prakse**, EFNS, 2012; (17));
- ietvert T2 sekvences gradienta eho uzsvērtos attēlus – pacientiem ar progresējošiem kognitīviem traucējumiem ar šo sekvenci iespējams vizualizēt lobārus hemorāģijas perēkļus, kas ir raksturīgi iespējamai cerebrālai amiloīdai angiopātijai (**Ila klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)). Rutīni i/v kontrastvielas ievadišana nav indicēta (**laba prakse**, EFNS, 2012; (31));
- Difūzijas uzsvērtie attēli ir lietderīgi nesenu cerebrālu infarktu atklāšanā, kā arī galvas smadzeņu garozas vai bazālo gangliju izmaiņu identificēšanai Kreicfelda-Jākoba slimības gadījumā (**laba prakse**, EFNS, 2012; (31)).
- o Galvas smadzeņu MRI atradne, kas asociējama ar CVS.
 - T2 sekvences uzsvērtajos attēlos un FLAIR sekvencē vizualizējami maģistrāli CI, mazi, stratēģiski infarkti un smalko cerebrālo asinsvadu išēmisks smadzeņu baltās vielas bojājums (15).
 - T1 sekvences uzsvērtajos attēlos lielo asinsvadu infarkti parasti ir ar hipointensu signālu (15).
 - Periventrikulāri un dziļi galvas smadzeņu baltajā vielā lokalizēti perēkļi, kas neskar t.s. U-šķiedras un ir ar difūzu, hiperintensu signālu T2 sekvences uzsvērtajos attēlos un FLAIR sekvencē, atspoguļo plašas galvas smadzeņu baltās vielas izmaiņas un var liecināt par Binsvangeras slimību(15).
 - Galvas smadzeņu dziļi lokalizēto sīko asinsvadu jeb lakunārie infarkti T2 sekvences uzsvērtajos attēlos ir ar hiperintensu signālu, taču T1 un FLAIR sekvences attēlos – ar hipointensu signālu (15).
 - Cerebrālas amiloīdas angiopātijas gadījumā:
 - o T2 sekvences uzsvērtajos attēlos vizualizējami mazi, punktveidīgi perēkļi, kas lokalizēti intracerebrālajos lobārajos rajonos un norāda uz cerebrālām mikrohemorāģijām (15);
 - o tas ir visbiežākais lobāras intracerebrālas hemorāģijas cēlonis vecāka gadagājuma pacientiem (15).
- CADASIL:
 - o T2 sekvences izvērtajos attēlos temporālajā polā, U-šķiedru rajonā un ārējā kapsulā vai insulīnārajā rajonā ir hiperintenss signāls un gradienta eho attēlos vizualizējamas multiplas mikrohemorāģijas

bazālo gangliju, iekšējās kapsulas, *thalamus* un *pons* rajonā (15).

- Galvas smadzeņu CT ir labākā alternatīvā attēldiagnostiskā izmeklēšanas metode gadījumā, ja nav pieejama MRI (**labā prakse**, EFNS, 2012; (15)) un tā:
 - var atspoguļot maģistrālo asinsvadu infarktus (15);
 - var izslēgt daļu nevaskulāras ģenēzes slimību, t.sk., galvas smadzeņu tilpumprocesus un hidrocefāliju (15).
- Nacionālā Neuroloģisko slimību institūta (NINDS) un Starptautiskās Neurozinātņu pētniecības un izglītības asociācijas (AIREN) izstrādātie **radioloģiskie VaD attēldiagnostiskie kritēriji** (33):

Topogrāfija

- Maģistrālo cerebrālo asinsvadu slimība:
 - ACA apasiņošanas baseina bilaterāli infarkti;
 - ACP apasiņošanas baseina infarkti, skarot *thalamus* paramediālo daļu vai apakšējo mediālo deniņu daivu;
 - ACM apasiņošanas baseina infarkts paura-deniņu vai deniņu-pakauša rajonā;
 - ACM/ACP vai ACM/ACA robežbaseinu infarkti, skarot augšējo pieres rajonu vai paura rajonu.
- Smalko cerebrālo asinsvadu slimība:
 - ≥ 2 lakūnām katrā no bazālo gangliju un pieres daļas baltās vielas rajoniem;
 - plašs, periventrikulārs galvas smadzeņu baltās vielas bojājums ar izplatību uz dziļas lokalizācijas vai subkortikāli novietotās galvas smadzeņu baltās vielas rajoniem;
 - bilaterāli ≥ 1 lakūna katrā *thalamus*.

Procesa izplatība un smaguma pakāpe

- Dominantās galvas smadzeņu puslodes maģistrālo cerebrālo asinsvadu slimība (gadījumos, kad nav pieejama pietiekama klīnisko datu informācija, par dominanto galvas smadzeņu puslodi pieņem kreiso).
- Bilaterāli pusložu maģistrālo cerebrālo asinsvadu infarkti, 1 infarkts, kas atbilst topogrāfijas kritērijiem un kas lokalizēts nedominantajā puslodē.

- Leikoencefalopātija, kas aptver $\geq 25\%$ galvas smadzeņu baltās vielas.

Varbūtējas VaD radioloģiskie kritēriji

- Maģistrālo cerebrālo asinsvadu slimības gadījumā galvas smadzeņu bojājuma perēkļiem jāatbilst vismaz vienam kritērijam, kas minēti sadaļā par procesa topogrāfiju un vismaz vienam kritērijam, kas minēti sadaļā par procesa izplatību un smaguma pakāpi (sk. punktus “Maģistrālo cerebrālo asinsvadu slimība”; “Procesa izplatība un smaguma pakāpe”)
- Smalko cerebrālo asinsvadu slimības gadījumā galvas smadzeņu bojājuma perēkļiem jāatbilst vismaz vienam kritērijam, kas minēti sadaļā par procesa topogrāfiju un vismaz vienam kritērijam, kas minēti sadaļā par procesa izplatību un smaguma pakāpi sk. punktus “Smalko cerebrālo asinsvadu slimība”; “Procesa izplatība un smagums pakāpe”), lai gan nepieciešams tikai viens procesa topogrāfiju raksturojošais kritērijs multiplu lakunāru infarktu un bilaterāla *thalamus* bojājuma gadījumā.
- Funkcionālā galvas smadzeņu attēldiagnostika (t.sk. PET un SPECT)
 - Noderīga, ja pēc klīniskā un galvas smadzeņu strukturālā MRI diagnoze vēl joprojām ir neskaidra (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).
 - Neizmainīts ^{18}F FDG PET izmeklējums pacientam ar aizdomām par demenci slimības neurodeģeneratīvu etioloģiju padara mazāk ticamu (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).
 - Spēj identificēt atsevišķu AD metabolisku fenotipu (**II klase A līmenis**, EFNS, 2012; (17)).

1.2.7.6. Biopsija

Ja aizdomas par CADASIL un nav pieejama ģenētiskā testēšana vai arī tā ir pieejama un uzrāda *NOTCH 3* gēna mutāciju, kam nav skaidras klīniskās nozīmes-apsverama ādas vai muskuļu biopsija, lai izvērtētu granulāru osmiofilu depoziņu klātbūtni bioptāta histoloģiskajos preparātos (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

1.2.7.7. Ģenētiskā testēšana

- Ģenētiskā testēšana *NOTCH 3* gēna mutācijas noteikšanai ir apsverama pacientiem ar progresējošiem kognitīviem traucējumiem, raksturīgām izmaiņām attēldiagnostiskajos izmeklējumos un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas liek domāt par autosomāli dominantu slimības pārmantošanās veidu (**Ia klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- Ģenētiskā testēšana *NOTCH 3* gēna mutācijas noteikšanai var tikt apsvērta arī sporādiskiem pacientiem ar raksturīgajām klīniskajām un attēldiagnostisko izmeklējumu izmaiņām, it īpaši, ja šiem slimniekiem nav identificējami būtiski kardiovaskulārie riska faktori (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

1.2.8. Profilakse

- **Pacientiem ar VaKT risku***
 - Rekomendējama arteriālas hipertenzijas ārstēšana (**I klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Hiperglikēmijas ārstēšana var būt pamatota (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Smēķēšanas pārtraukšana ir pamatota (**Ia klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Hiperholesterīnēmijas ārstēšana var būt pamatota (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Alkohola patēriņa samazināšana līdz mērenam daudzumam var būt pamatota (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Ķermeņa svara kontrole un normalizācija var būt pamatota (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Fizisko aktivitāšu veikšana var būt pamatota (**Ib klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Iekaisuma procesu ārstēšanai nav skaidru pierādījumu par VaKT attīstības riska mazināšanu (**Ib klase C līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Antioksidantu un B grupas vitamīnu lietošanai nav pārliecinošu pierādījumu VaKT attīstības riska mazināšanā (**III klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

*VaKT riska izvērtējums, veicot MoCA skalas izvērtēšanu: ≥28 punkti – zems risks; 23-27 punkti – mērens risks; ≤ 22 punkti – augsts risks.

- ***Pacientiem vispārējā populācijā***
 - Vidusjūras diētas iekļaušana ikdienas uzturā var būt pamatota (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Apsverama fizisko aktivitāšu uzsākšana kognitīvu traucēju attīstības profilaksei (**II b klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Vitamīnu papildus uzņemšanai nepastāv pierādījumi kognitīvo funkciju uzlabošanā – to lietošanas lietderīgums nav apstiprināts (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Cukura diabēta/hiperglikēmijas ārstēšanas efektivitātes nozīme demences attīstības profilaktiskos nolūkos nav skaidra (**IIb klase C līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Hiperlipidēmijas ārstēšanas nozīme demences attīstības profilaksei nav skaidra (**IIb klase C līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Nav pārliecinošu datu par antiagregantu terapijas efektivitāti VaD profilaksē (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- ***Papildus rekomendācijas asinsspiediena mazināšanai vidēja un vecāka gadagājuma pacientu grupās, kā arī slimniekiem ar CI anamnēzē***
 - Pacientiem ar CI anamnēzē arteriālā asinsspiediena mazināšana ir efektīva, lai reducētu pēcinsulta demences attīstības risku (**I klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Vidēja gadagājuma un vecāka gadagājuma indivīdiem arteriālā asinsspiediena mazināšana var būt efektīva vēlākas demences attīstības profilaksei (**IIa klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
 - Pacientiem, kas vecāki par 80 gadiem, arteriālā asinsspiediena mazināšanas efektivitāte nav pārliecinoša attiecībā uz demences attīstības profilaksi (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

1.2.9. Ārstēšana

Ja cilvēkam attīstās kombinētas ģenēzes demence (VaD kopā ar AD vai Levi ķermenīšu demenci), ir uzsākama terapija ar medikamentiem, kas nozīmējami AD vai Levi ķermenīšu demences ārstēšanai (sk. atbilstošās sadaļas) (33).

ASV Pārtikas un zāļu aģentūra (FDA) vēl joprojām nav apstiprinājusi specifisku medikamentozu terapiju slimniekiem, kam attīstījās t.s. “tīrā” VaD. Pētījumos iegūtie pierādījumi par preparātu efektivitāti VaKT vai VaD gadījumā vēl joprojām ir pretrunīgi vai nepārliecinoši (33).

- **Farmakoloģiska ārstēšana**

- Holīnesterāzes inhibitori (*Donepezili hydrochloridum*, *Galantamini hydrochloridum*, *Rivastigminum*) un N-metil-D-aspartāta receptoru antagonisti (*Memantini hydrochloridum*)

- *Donepezili hydrochloridum* var būt lietderīgs kognitīvo funkciju uzlabošanai pacientiem ar VaD (**IIa klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- *Donepezili hydrochloridum* lietošana devā 5-10 mg/d saistāma ar nelielu kognitīvo funkciju uzlabojumu (56).
- *Galantamini hydrochloridum* var būt lietderīgs slimniekiem ar jauktas ģenēzes demenci (AD un VaD) vai “tīru” VaD (**IIb klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- *Galantamini hydrochloridum* lietošana devā 16-24 mg/d saistāma ar labākiem neiropsiholoģiskas kognitīvo funkciju izvērtēšanas testu rezultātiem un uzlabotām ikdienas aktivitātēm (57).
- *Rivastigminum* un *Memantini hydrochloridum* efektivitāte VaD gadījumā nav pārliecinoša (**IIb klase A līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- Vēl joprojām trūkst datu par farmakoloģiskās terapijas ilgumu, taču gadījumā, ja pacients nesaskaras ar nozīmīgām medikamentu izraisītām blaknēm, tā parasti tiek turpināta ilgtermiņā (39).

- Citu medikamentu pielietošana

Ja pastāv aizdomas par cerebrālo amiloīda angiopātiju (CAA) vai CADASIL – pamatota pastāvošo riska faktoru novēršana (sk. sadaļu “Profilakse”, 67. lpp.) (**IIa klase C līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

- Gadījumos, kad slimniekam ir subakūta kognitīvo funkciju pasliktināšanās un pastāv pierādījumi par CAA – asociēto iekaisumu rekomendē ārstēt ar imūnsupresantiem, piem., kortikosteroīdiem vai *Cyclophosphamidum* (**I klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- Nav pierādīts vitamīnu lietošanas lietderīgums kognitīvo funkciju uzlabošanā (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).
- Antiagregantu terapijas efektivitāte nav pierādīta VaKT mazināšanai (**IIb klase B līmenis**, AHA/ASA, 2011; (31)).

- Dati par efektivitāti tādu preparātu pielietošanai kā *Cytidine diphosphate choline*, *Cerebrolyzin*, *Ginko biloba*, ksantīna derivāti (*Pentoxifyllinum*, *Denbufyllinum*, *Propentofyllinum*), alkaloīdi (*Nicergolinum*), *Nimodipine* un *Piracetamum* VaKT un VaD ārstēšanā ir kontraversāli vai ilgtermiņa lietošanā nepārlicinoši, tādēļ rutīnas praksē nav rekomendējami (58).

- **Ķirurģiskas ārstēšanas iespējas**

Karotīdo artēriju endarterektomija vai karotīdo artēriju stentēšana netiek saistīta ar kognitīvo spēju uzlabojumu (59).

- **Uzvedības traucējumu vadība**

- Uzvedības traucējumu vadība pacientiem ar VaKT un VaD ir līdzīga kā citu veidu demenču pacientiem (58,60,61):
 - biheiviorāla terapija var mazināt uzvedības traucējumus slimniekiem ar demenci;
 - antipsihotisko medikamentu lietošana netiek rekomendēta demences slimniekiem, izņemot gadījumus, kad nefarmakoloģiskā terapija ir bijusi neefektīva un pacients apdraud sevi vai citus;
 - antipsihotisko medikamentu lietošana (tipisko un atipisko) vecāka gadagājuma indivīdiem ar demenci ir asociējama ar augstākiem mirstības rādītājiem un biežāku hospitalizācijas nepieciešamību;
 - antipsihotiskie preparāti (it īpaši *Olanzapinum*) var uzlabot ar depresiju saistītos uzvedības un psihiatriskos simptomus;
 - aprūpētāju atbalsts var aizkavēt pacienta ievietošanu aprūpes tipa iestādē un samazināt depresijas simptomus.

1.2.10. Kopsavilkums

Ieteikumi	Klase / Līmenis	Noteikumi Nr.469
Rutīnas CSŠ analīze ļauj identificēt vai izslēgt dažādus infekciozus demences cēloņus	labā prakse (EFNS)	D
VaKT diagnostikas nolūkos apsverams veikt galvas smadzeņu CT vai MRI izmeklējumu	B Iib (AHA/ASA)	C
VaD diagnoze būtu jāapstiprina tikai tajos gadījumos, kad galvas smadzeņu vaskulāras dabas perēkļi var izskaidrot kognitīvu deficītu	A II (EFNS)	A
MRI ir galvas smadzeņu attēldiagnostiskā izmeklēšanas izvēles metode CVS diagnosticēšanai un citu ārstējamu cerebrālu slimību izslēgšanai	labā prakse (EFNS)	D
Veicot galvas smadzeņu MRI pacientiem ar aizdomām par VaD, rekomendē ietvert augstas izšķirtspējas volumetriskās T1 sekvences uzsvērtos attēlus, šķērsriezuma T2 sekvences uzsvērtos attēlus un šķērsriezuma FLAIR sekvenci	labā prakse (EFNS)	D
Pacientiem ar progresējošiem kognitīviem traucējumiem ar MRI T2 sekvences gradienta eho uzsvērtiem attēliem iespējams vizualizēt lobārus hemorāģijas perēkļus, kas ir raksturīgi iespējamai cerebrālai amiloīdai angiopātijai	B Iia (AHA/ASA)	B
Rutīni i/v kontrastvielas ievadīšana nav indicēta	labā prakse (EFNS)	D
Difūzijas uzsvērtie attēli ir lietderīgi nesenu cerebrālu infarktu atklāšanā, kā arī galvas smadzeņu garozas vai bazālo gangliju izmaiņu identificēšanai Kreicfelda-Jākoba slimības gadījumā	labā prakse (EFNS)	D
Galvas smadzeņu CT ir labākā alternatīvā attēldiagnostiskā izmeklēšanas metode gadījumā, ja nav pieejama MRI	labā prakse (EFNS)	D
Funkcionālā galvas smadzeņu attēldiagnostika ir noderīga, ja pēc klīniskā un galvas smadzeņu	A II (EFNS)	A

strukturālā MRI diagnoze vēl joprojām ir neskaidra		
Neizmainīts ¹⁸ FDG PET izmeklējums pacientam ar aizdomām par demenci slimības neurodeģeneratīvu etioloģiju padara mazāk ticamu	A II (EFNS)	A
PET un SPECT spēj identificēt atsevišķu AD metabolisku fenotipu	A II (EFNS)	A
Ja aizdomas par CADASIL un nav pieejama ģenētiskā testēšana vai arī tā ir pieejama un uzrāda <i>NOTCH 3</i> gēna mutāciju, kam nav skaidras klīniskās nozīmes – apsverama ādas vai muskuļu biopsija, lai izvērtētu granulāru osmiofilu depozītu klātbūtni bioptāta histoloģiskajos preparātos	B Iib (AHA/ASA)	C
Ģenētiskā testēšana <i>NOTCH 3</i> gēna mutācijas noteikšanai ir apsverama pacientiem ar progresējošiem kognitīviem traucējumiem, raksturīgām izmaiņām attēldiagnostiskajos izmeklējumos un pozitīvu ģimenes anamnēzi, kas liek domāt par autosomāli dominantu slimības pārmantošanas veidu	A Iia (AHA/ASA)	A
Ģenētiskā testēšana <i>NOTCH 3</i> gēna mutācijas noteikšanai var tikt apsvērta arī sporādiskiem pacientiem ar raksturīgajām klīniskajām un attēldiagnostisko izmeklējumu izmaiņām, it īpaši, ja šiem slimniekiem nav identificējami būtiski kardiovaskulārie riska faktori	B Iib (AHA/ASA)	C
VaKT profilaksei rekomendē arteriālas hipertenzijas ārstēšanu	A I (AHA/ASA)	A
VaKT profilaksei hiperglikēmijas ārstēšana var būt pamatota	B Iib (AHA/ASA)	C
Smēķēšanas pārtraukšana ir pamatota VaKT profilaksē	A Iia (AHA/ASA)	A
Hiperholesterīnēmijas ārstēšana var būt pamatota VaKT profilaksei	B Iib (AHA/ASA)	C
VaKT profilaksei var būt pamatota alkohola patēriņa reducēšana līdz mērenam daudzumam	B Iib (AHA/ASA)	C

Ķermeņa svara kontrole un normalizācija var būt pamatota VaKT profilaksē	B Iib (AHA/ASA)	C
Fizisko aktivitāšu veikšana VaKT profilaksei var būt pamatota	B Iib (AHA/ASA)	C
Iekaisuma procesu ārstēšanai nav skaidru pierādījumu par VaKT attīstības riska mazināšanu	C Iib (AHA/ASA)	D
Antioksidantu un B grupas vitamīnu lietošanai nav pārliecinošu pierādījumu VaKT attīstības riska mazināšanā	A III (AHA/ASA)	A
Vidusjūras diētas iekļaušana ikdienas uzturā var būt pamatota demences profilaksei	B Iib (AHA/ASA)	C
Apsverama fizisko aktivitāšu uzsākšana kognitīvu traucēju attīstības profilaksei	B Iib (AHA/ASA)	C
Vitamīnu papildus uzņemšanai nepastāv pierādījumi kognitīvo funkciju uzlabošanā – to lietošanas lietderīgums nav apstiprināts	B Iib (AHA/ASA)	C
Cukura diabēta/hiperglikēmijas ārstēšanas efektivitātes nozīme demences attīstības profilaktiskos nolūkos nav skaidra	C Iib (AHA/ASA)	D
Hiperlipidēmijas ārstēšanas nozīme demences attīstības profilaksei nav skaidra	C Iib (AHA/ASA)	D
Nav pārliecinošu datu par antiagregantu terapijas efektivitāti VaD profilaksē	B Iib (AHA/ASA)	C
Pacientiem ar CI anamnēzē arteriālā asinsspiediena mazināšana ir efektīva, lai reducētu pēcinsulta demences attīstības risku	B I (AHA/ASA)	B
Vidēja gadagājuma un vecāka gadagājuma pacientiem arteriālā asinsspiediena mazināšana var būt efektīva vēlākas demences attīstības profilaksei	B Iia (AHA/ASA)	B
Pacientiem, kas vecāki par 80 gadiem, arteriālā asinsspiediena mazināšanas efektivitāte nav pārliecinoša attiecībā uz demences attīstības profilaksi	B Iib (AHA/ASA)	C
<i>Donepezili hydrochloridum</i> var būt lietderīgs kognitīvo funkciju uzlabošanai VaD gadījumā	A Iia (AHA/ASA)	A

<i>Galantamini hydrochloridum</i> var būt lietderīgs slimniekiem ar jauktas ģenēzes demenci (AD un VaD) vai “tīru” VaD	A I Ib (AHA/ASA)	B
<i>Rivastigminum</i> un <i>Memantini hydrochloridum</i> efektivitāte VaD gadījumā nav pārlicinoša	A I Ib (AHA/ASA)	B
Ja pastāv aizdomas par CAA vai CADASIL – pamatota pastāvošo riska faktoru novēršana	C IIa (AHA/ASA)	D
Gadījumos, kad slimniekam ir subakūta kognitīvo funkciju pasliktināšanās un pastāv pierādījumi par CAA – asociēto iekaisumu rekomendē ārstēt ar imūnsupresantiem, piem., kortikosteroīdiem vai <i>Cyclophosphamidum</i>	B I (AHA/ASA)	B
Nav pierādīts vitamīnu lietošanas lietderīgums kognitīvo funkciju uzlabošanā	B I Ib (AHA/ASA)	C
Antiagregantu terapijas efektivitāte nav pierādīta VaKT mazināšanai	B I Ib (AHA/ASA)	C

1.3. Levi ķermenīšu demence

Levi ķermenīšu demence (*Lewy body dementia* – LBD)⁶ ir progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana (62-64), kas raksturojas ar progresējošu demenci un fluktuējošiem apziņas traucējumiem, kā arī asociējas ar redzes halucinācijām un/vai parkinsonismu. Nereti ir grūtības LBD atšķirt no Alzheimerera slimības (AD) vai Parkinsona slimības demences (PDD) (19,20,62-65), jo daudzi šo slimību simptomi pārklājās vai izpaužas atipiski (20), vai arī nereti pacienti un viņu tuvinieki nepiemin redzes halucinācijas, vai to, ka kognitīvie traucējumi ir mainīgi (65). Tas izskaidro, kāpēc LBD klīniskās diagnozes uzstādīšanai klīnisko kritēriju sensitivitāte ir zema (20). Par LBD jāaizdomājas slimniekiem ar Parkinsona slimību (PD), kuriem agrīnajā slimības stadijā attīstās demence. LBD (pretstatā PD) demonstrē progresējošus kognitīvos traucējumus ar izteiktu vizuāli-telpisko izjūtu traucējumiem un frontālo disfunkciju, ko pavada viegls līdz vidēji smags parkinsonisms (19).

Pētījumu skaits par LBD diagnosticēšanu un vadīšanu ir pieaudzis tikai pēdējās dekādes laikā (20). LBD ir otrā biežāk sastopamā demence gados vecākiem pacientiem pēc AD⁷(62-65), proti, tā sastāda 10-15% (20,63,65) līdz 20% (5,65) no visām demencēm (20) un 10-20% no visiem jaunatklātajiem demenču gadījumiem, taču aptuveni 50% LBD gadījumu netiek diagnosticēti, vai arī tiek sajaukti ar citiem demenču veidiem (66).

Slimības prevalence pieaug līdz ar vecumu – LBD pārsvarā attīstās vecumā pēc 60 gadiem (vidējais saslimšanas vecums ir 75 gadi) (67,68). LBD četras reizes biežāk skar vīriešus (69).

Paredzēts, ka līdz 2020. gadam aptuveni 3 miljonus cilvēku Eiropā skars LBD, ja netiks atrasta efektīva ārstēšana (69). LBD prevalence svārstās no 0,02-63,5 uz 1'000 iedzīvotājiem un pieaug ar vecumu (8), bet slimības incidence ir no 3,5 uz 100'000 (68) līdz 0,5-1,6 uz 1'000 (8) cilvēku gadā.

1.3.1. Etioloģija, patoģenēze

- Etioloģija līdz galam nav zināma (19).
- Raksturīgs neironu zudums un patoloģisku struktūru, t.s. Levi ķermenīšu ieslēgumu, veidošanās nervu šūnās (19,70) – sākotnēji skarot smadzeņu stumbru un zemgarozas kodolus, vēlāk izplatoties uz limbisko sistēmu, parieto-okcipitālo, mugurējo temporo-okcipitālās un frontālās garozas reģioniem (20).

⁶Literatūrā sastopami apzīmējumi – Levi ķermenīšu slimība, Levi ķermenīšu tipa senila demence, ar kortikāliem Levi ķermenīšiem saistītā demence.

⁷ Pēc citiem literatūras avotiem – otrā biežāk sastopamā demences forma ir vaskulārā demence, bet LBD – trešā biežākā (4).

- Patoloģiskie procesi zemgarozas kodolos, frontālajās un parietālajās daivās klīniski izpaužas ar uzmanības, izpildfunkcijas un vizuāli-telpiskās izjūtas disfunkciju (19,20).
- Patoloģiskā proteīna α -sinukleīna uzkrāšanās (20,62) un Levi ķermenīšu veidošanās (62) garozas mugurējo reģionu vizuālajos laukos un limbiskajā sistēmā rada vizuālās halucinācijas (20,62).
- Alfa-sinukleīns ir sinaptisks proteīns, kam ir loma vezikulu veidošanā. Tā nešķīstošā forma ir galvenā Levi ķermenīšu sastāvdaļa (70).
- Alfa-sinukleīna agregāti (līdzīgi ka PD) bieži atrodami veģetatīvās nervu sistēmas struktūrās, kas izraisa ortostātisku hipotensiju, miegainību, uzmanības traucējumus un obstruktīvu miega apnoju (20).
- Patofizioloģijas pamatā ir ne tikai tieša neironu bojāeja, bet arī to neironu zudums, kas saistīti ar smadzeņu centriem, kuri izdala neurotransmiterus – dopamīnu no *substantia nigra* un acetilholīnu no *nucleus basalis*. Tāpēc slimniekiem ar LBD ir samazināts kortikālais dopamīna un acetilholīna līmenis (62,70).
- Parkinsona slimības un LBD patoloģija ir līdzīga. Ar laiku Levi ķermenīši attīstās arī pacientiem ar Parkinsona slimību, kas pasliktina slimības norisi un indivīda kognitīvās spējas, izraisot demenci (70).

1.3.2. Riska faktori

Izņemot vecumu (vidēji 75 gadi) un vīriešu dzimumu – nav citu zināmu riska faktoru LBD attīstībai (62).

1.3.3. Ģenētiskie riski

- Lielākā daļa LBD tiek uzskatīti par sporādiskiem gadījumiem (62).
- Ir aprakstīti arī gadījumi ģimenēs, kad konstatēta 4.hromosomā lokalizētā α -sinukleīna gēna duplikācija vai triplikācija (62).
- Mutācijas glukocerebrozidāzes (GBA) gēnos sastopamas biežāk LBD slimniekiem salīdzinājumā ar vispārējo populāciju (4-28% gadījumu) (71), kas LBD pacientiem saistāma ar agrīnāku slimības sākumu, taču neietekmē vidējo dzīvildzi (72).

1.3.4. Prognoze

- Lai gan atsevišķos pētījumos tiek minēts, ka prognoze pacientiem ar LBD un AD ir līdzīga (73,74), tomēr indivīdiem ar LBD slimība progresē ātrāk

(~ 6 gadu laikā), straujāk sarūk smadzeņu funkcija, kā rezultātā slimnieki agrāk tiek ievietoti sociālās aprūpes iestādēs un ātrāk iestājas viņu bioloģiskā nāve (62).

- Demences kombinācija ar parkinsonismu un redzes halucinācijām parasti rezultējas ar pacienta ievietošanu sociālās aprūpes iestādē pēc 2-6 gadiem no slimības izpausmes sākuma, nāvei iestājoties pēc 3-8 gadiem kopš pirmajiem simptomiem. Ir arī izņēmuma gadījumi ar lēnāku slimības progresiju (62).
- Vidējais dzīvildzes vecums slimniekiem ar LBD ir 78 gadi (74).
- Persistējoša ortostātiska hipotensija (OH) ir saistīta ar īsāku dzīvildzi. Tādu autonomo simptomu kombinācija kā persistējoša OH, obstipācijas un urīna inkontinence rada sliktāku prognozi nekā gadījumos, kad ir izolēta OH vai arī kad autonomā funkcija nav traucēta (75).
- Ar īsāku dzīvildzi saista vēlīnāku slimības sākumu, redzes halucinācijas un fluktuējošus kognitīvo funkciju traucējumus (76).
- Slimniekiem ar lielāku hipokampa tilpumu ir augstāka iespējamība klīniskam uzlabojumam no acetilholīnesterāzes inhibitoru preparātiem (77).

1.3.5. Klīniskā aina

- Preklīniskajā LBD stadijā neurodeģeneratīvs process ir sācies, bet vēl nav notikusi slimības klīniskā izpausme (65).
- Galvenās pazīmes LBD ir progresējoša demence, mainīgs kognitīvo funkciju stāvoklis, redzes halucinācijas, parkinsonisms. Papildu pazīmes, kas var liecināt par saslimšanu, ietver REM miega uzvedības traucējumus, paaugstinātu jutību pret neuroleptiskiem preparātiem (pat mazās devas var izraisīt parkinsonismu) un autonomo disfunkciju (68).
- Slimības sākuma stadijās vairāk raksturīgs uzmanības deficīts, izpildfunkciju traucējumi, vizuāli-telpiskās izjūtas traucējumi, bet atmiņas iesaiste notiek vēlīnāk (68).
- Līdz pat 25% autopsijās pierādītu Levi ķermenīšu demences gadījumu dzīves laikā parkinsonisma pazīmes nenovēroja (62).
- Pacienti ar LBD mēdz atbilst Alzheimerā slimības klīniskiem un patoloģiskiem kritērijiem, kā rezultātā nereti tiek kļūdaini uzstādīta Alzheimerā slimības diagnoze. Dažkārt slimība tiek nosaukta par Alzheimerā slimības Levi ķermenīšu variantu (62).

Levi ķermenīšu demences pazīmes un simptomi.

Kognitīvie traucējumi.

- Kognitīvo/uzvedības funkciju traucējumu fluktuācija (10-80%) (20,78,79).
- Atkārtotas apjukuma epizodes, kas progresējoši pasliktina kognitīvās spējas (76). Amnēzija un dezorientācija ir novērota mazākā mērā kā AD slimniekiem (20,25).
- Uzmanības deficīts (78).

Psihiatriskie simptomi.

- Atkārtotas halucinācijas agrīni slimības sākumā (64,78).
- Biežāk redzes halucinācijas, bet var būt arī citu maņu halucinācijas (64,78).
- Redzes halucinācijas vēro 59-85% (64,78), pretstatā PD – 9,5% (20).
- Halucinācijas parasti ir reālistiskas, detalizētas, cilvēku vai dzīvnieku veidolā (64,78).
- Aizkaitināmība (64,78).
- Trauksme LBD pacientiem sastopama biežāk nekā AD slimniekiem un veselai populācijai. Trauksmi var reducēt ar medikamentozo terapiju, kā arī ārstēt halucinācijas, kuras noved pie trauksmes, palielinot pacienta izpratni par tām un apmācīt interpretēt halucinācijas kā uztveres kļūdas, lai tās kļūtu par pseidohalucinācijām. Nav pierādīts, ka trauksme sekmē LBD progresiju (21).

Vizuāli telpiskā izjūta.

- Ir tipiska LBD pacientiem līdzīgi kā PD slimniekiem, bet mazākā pakāpē kā AD pacientiem (19,20,25).

Parkinsonisms.

- Ekstrapiramidāla simptomātika (25-50%) (67).
- Rigiditāte un bradikinēzija (64).
- Posturāla nestabilitāte (64,78).
- Tremors retāk nekā pie PD (62), ir simetriskāks, vieglākā pakāpē (64,78).
- Sliktāk atbild uz *Levodopum* nekā PD (78).
- Individīdiem ar LBD (vairāk kā PD pacientiem) raksturīgi motori, gaitas un līdzsvara traucējumi (20).

REM miega uzvedības traucējumi (85%) (78).

- Parasomnija (78).
- Vokalizācijas miegā un/vai kompleksa motorā uzvedība, kas korelē ar sapņošanu (78).

- Kustības miegā ir īslaicīgas (<60 sek.) un mērķpilnas, piemēram, bumbas mešana, roku vēzēšana it kā aizstāvoties (78).
- Obstruktīva miega apnoja, nemierīgo kāju sindroms (20).

Autonomie simptomi.

- Ortostātiska hipotensija (64), kas palielina krišanas risku (20).
- Aizcietējumi (64).
- Erektīla disfunkcija (64).
- Sialoreja (64).

Palielināta miegainība dienas laikā (20,78)

Atšķirīgie simptomi no Alcheimera demences (80).

- 1) Dienas laika miegainība un letarģija.
- 2) Diendusa > 2h.
- 3) Ilgstoša skatīšanās tālumā/tukšumā.
- 4) Dezorganizētas runas epizodes.

Minētie 3.-4. faktori sastopami 63% LBD pacientu un 12% AD slimnieku (80).

- Personības izmaiņas vairāk vēro indivīdiem ar LBD nekā ar AD. Raksturīga ir samazināta emocionālā atbilde, pieaugoša apātija, nevēlēšanās aizrauties ar hobijiem, nemērķtiecīga hiperaktivitāte (80).
- Krampju lēkmes LBD gadījumā novēro 33%, pretstatā AD, kur krampju lēkmes mēdz būt 2% gadījumos (81,82).

Asociētie stāvokļi

Izteikta jutība pret neiroleptiskiem preparātiem (62,83).

- Sastop aptuveni 60% pacientiem ar LBD.
- Palielināta jutība arī pret D₂ receptoru blokatoriem.
- Izpausmes:
 - parkinsonisma simptomu akūts sākums vai simptomu paasinājums;
 - apziņas traucējumi.

1.3.6. Diagnostiskie kritēriji

1.3.6.1. Atlasīti pārskatītie kritēriji Levi ķermenīšu demences klīniskai diagnosticēšanai (62,74,83)

- A. Absolūti nepieciešamās pazīmes diagnozes uzstādīšanai**
- Demence ar progresējošu izziņas redukciju, kas ir pietiekoši izteiktā pakāpē, lai traucētu normālu sociālu un/vai darba funkcionēšanu. Uzmanības traucējumus, izpildes funkciju samazināšanos bieži novēro sākotnēji. Atmiņas traucējumi agrīni var būt mazizteikti.
- B. Pamatpazīmes (2 ir pietiekoši, lai diagnosticētu varbūtēju LBD; 1 pazīme – iespējamā LBD)**
- Svārstīgas kognitīvās funkcijas (izteiktas uzmanības un modrības novirzes)
 - Redzes halucinācijas (periodiski atkārtojas, labi definēti, sīki cilvēku vai dzīvnieku veidoli, sākotnēji biežāk izpaužas pārejā starp miega un nomoda fāzēm)
 - Spontānas parkinsonisma iezīmes
- C. Ierosinošās pazīmes ($\geq 1 + 1$ pamatpazīme – varbūtēja LBD; ≥ 1 bez pamatpazīmēm – iespējamā LBD)**
- REM miega uzvedības traucējumi
 - Izteikta jutība pret neiroleptiskiem preparātiem
 - Zema dopamīna transportmolekulas uzņemšana bazālos ganglijos, ko pierāda ar SPECT vai PET
- D. Atbalstošās pazīmes (vēro bieži, bet nav pierādīta to diagnostiskā specifitāte)**
- Atkārtotas krišanas epizodes
 - Pārejoši neizskaidroti samaņas zudumi
 - Ortostātiska hipotensija
 - Samazināta pakauša daivu aktivitāte SPECT/PET perfūzijas izmeklējumos
- E. LBD diagnoze mazāk iespējama**
- Klīniski nozīmīga cerebrovaskulāra saslimšana, kas pierādīta klīniski vai radioloģiski
 - Parkinsonisms pirmreizēji attīstās smagas demences stadijā
 - Cita patoloģija, kura izskaidro dažus vai visus klīniskos simptomus

1.3.6.2. DSM-5 diagnostiskie kritēriji mērenu vai izteiktu neirokognitīvo traucējumu ar Levi ķermenīšiem diagnosticēšanai (62)

- A. Kritēriji atbilst izteiktiem vai mēreniem neirokognitīvajiem traucējumiem (sk. punktus 1.1.6.1.1. – 27. lpp. UN 1.1.6.2.1. – 29. lpp)
- B. Traucējumiem ir neviennozīmīgs sākums un graduāla pasliktināšanās
- C. Simptomi atbilst pamata un ierosinošo diagnostisko pazīmju kombinācijai varbūtējiem un iespējamiem neirokognitīvajiem traucējumiem ar Levi ķermenīšiem

Varbūtēji izteikti vai mēreni neirokognitīvie traucējumi ar Levi ķermenīšiem – 2 pamatpazīmes VAI 1 ierosinošā pazīme un ≥ 1 pamatpazīmes.

Iespējamie izteikti vai mēreni neirokognitīvie traucējumi ar Levi ķermenīšiem – 1 pamatpazīme VAI ≥ 1 ierosinošās pazīmes.

- *Pamata diagnostiskās pazīmes*
 - Fluktuējoši kognitīvo funkciju traucējumi ar izteiktākām uzmanības un modrības novirzē
 - Rekurentas, detalizētas redzes halucinācijas
 - Spontānas parkinsonisma iezīmes, kas attīstās pēc kognitīvo spēju redukcijas
- *Diagnozi ierosinošās pazīmes*
 - REM miega uzvedības traucējumi
 - Izteikta jutība pret neiroleptiskiem preparātiem

- D. Kognitīvos traucējumus nevar izskaidrot ar cerebrovaskulāru patoloģiju, citu neurodeģeneratīvu saslimšanu, vielu lietošanu vai citu mentālu, neiroloģisku vai sistēmisku patoloģiju.

Parkinsona slimība (PD) ir cieši saistīta ar LBD – 80% PD attīstās demence, kas apgrūtina pareizu diagnozes uzstādīšanu. Šādā gadījumā eksistē “viena gada likums”, proti, ja parkinsonisma simptomi ir bijuši ilgāk kā 12 mēnešus pirms demences parādīšanās, slimība ir klasificējama kā Parkinsona slimības demence jeb PDD (66,68).

1.3.7. Diagnostika

1.3.7.1. Neuroloģiskā izmeklēšana

Salīdzinot ar Parkinsona slimības klīnisko ainu, LBD slimniekiem ir raksturīga smagāka posturāla nestabilitāte un gaitas traucējumi, bradikinēzija un rigiditāte izpaužas simetriskāk, tremors biežāk ir darbības ierosināts, nevis miera tremors (78).

Līdz 25 % LBD var noritēt bez parkinsonisms (62).

1.3.7.2. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte

Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izvērtēšana⁸ var palīdzēt diferencēt LBD no AD un normālas novecošanās (83), tomēr gadījumos, kad pamatā ir jaukta tipa demences ar Alcheimera slimības patoloģiju un ar Levi ķermenīšiem smadzeņu kortikālajos slāņos – kognitīvs deficīts var būt kā pie AD (62).

Latvijā pieejamos neiropsiholoģiskās kognitīvo spēju izpētes instrumentus sk. 34. lpp.

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika ir atspoguļota 3. un 4. pielikumā.

1.3.7.3. Laboratoriskā diagnostika

- Nav specifisku laboratoro analīžu vai specifiskas cerebrospinālā šķidruma atradnes, kas palīdzētu apstiprināt vai izslēgt LBD (62).
- CSŠ pazemināts α -sinukleīna līmenis var būt saistīts ar LBD, taču marķierim nav diagnostiskas lietderības. Var būt tikpat zems arī pie Parkinsona slimības un multisistēmu atrofijas. Izmanto tikai pētnieciskajos nolūkos (79).

1.3.7.4. Funkcionālā diagnostika

- Polisomnogrāfiju rekomendē veikt slimniekiem ar miega traucējumiem (74).
- Pacientiem ar autonomo disfunkciju jāveic rutīnas EKG pirms antipsihotisko medikamentu nozīmēšanas. Raksturīgas Q-T intervāla izmaiņas. Šādā gadījumā rekomendē veikt arī miokarda scintigrāfiju, kurā vēro samazinātu vielas uzņemšanu (74).
- Elektroencefalogrāfijā var būt palielināta lēno viļņu aktivitāte (70), tomēr nav pietiekošu pierādījumu rekomendācijām veikt EEG uzstādot demences diagnozi (1).

⁸Lielāko daļu testu drīkst novadīt tikai klīniskais psihologs. Neattiecas uz interviju, MoCA, pulksteņa zīmēšanu un atstāstīšanu.

1.3.7.5. Attēldiagnostika

Var būt noderīga, bet nav slimībai patognomu attēldiagnostisko kritēriju (17,62,64,83); var palīdzēt atšķirt LBD no citām neurodeģeneratīvajām patoloģijām (70).

- *Strukturāla attēldiagnostika* –MRI galvas smadzenēm.
 - LBD gadījumā nav tipiskas radioloģiskas atradnes (17,62).
 - Izteiktāka kortikāla atrofija nekā pie PD (62,70,84).
 - Līdzīgi kā pie AD arī LBD gadījumā vēro difūzu temporālās, parietālās, frontālās garozas un insulas atrofiju (17).
 - Izteiktāka atrofija *amygdala, striatum, substantia innominata*, vidussmadzeņu dorsālā daļā, hipotalāmā (70,84).
 - Hipokampa un vidējās temporālās daivas atrofija, kas asociējas ar Alcheimera slimību, padara „tīru” LBD mazāk iespējamu, taču nesamazina jauktas demences – Alcheimera slimības demence plus demence ar Levi ķermenīšiem, varbūtību (62,70,84).
 - Difūzijas attēli palīdz atklāt nesen pārciestu cerebrālu infarktu, lietderīgi tranzitoras globālas amnēzijas un vaskulītu gadījumā (70,84).
- *Funkcionāla attēldiagnostika* – SPECT un PET.
 - Var palīdzēt apstiprināt LBD diagnozi komplikētos gadījumos(62).
 - Gadījumos, kad LBD diagnoze ir skaidra – nav nepieciešamības veikt funkcionālo attēldiagnostiku.
 - PET(FDG) – uzrāda pakauša daivu hipometabolismu, kas līdz pat 71% LBD gadījumos ir asimetriska (62,70,84).
 - PET konstatē temporālo, okcipitālo un parietālo daivu kortikālu hipometabolismu un samazinātu glikozes metabolismu bazālos ganglijos un *thalamus* (70,84).
 - SPECT (^{99m}Tc-HMPAO) – vēro pakauša daivu hipoperfūziju (62,70) un samazinātu vielas uzņemšana *corpus striatum*, kas ir atšķirīgi no AD, bet līdzīgi kā pie Parkinsona slimības atipiskās formas (70).
 - DatSCAN izmeklējumi var palīdzēt atšķirt Alcheimera slimību no Levi ķermenīšu demences. LBD gadījumā DatSCAN izmeklējumā ir samazināta dopamīnerģiskā neurotransmisija *substantia nigra* un *corpus striatum* līmenī, taču pie AD šāda deficīta nav. Izmeklējumu veicot, tiek ievadīts radioaktīvs jodīds – *Ioflupane* (¹²³I), kas saistās ar presinaptisko dopamīnerģisko transportieri (85)

1.3.7.6. Biopsija

- Smadzeņu biopātātā vēro Levi ķermenīšus, kas sastāv no koncentriskiem intracitoplazmatiskiem ieslēgumiem un parasti netiek atrasti normālos smadzeņu audos (62,64,78,83).
- Kortikāli lokalizētus Levi ķermenīšus atrod arī indivīdiem ar citām deģeneratīvām saslimšanām, piem., agrīna ģimenes Alcheimera slimība, sporādiska Alcheimera slimība, Dauna sindroms, frontotemporālā demence (67).
- Pacienti ar LBD smadzeņu biopsijas materiālā var būt arī Alcheimera slimības patoloģiskā atradne – amiloīda plātnītes, patoloģiskie *tau* proteīna agregāti (83).
- Diagnoze var tikt pilnībā apstiprināta autopsijā (62,64,78,83).

1.3.7.7. Ģenētiskā testēšana

Neeksistē LBD specifisko genotipu testēšana, kas palīdzētu diagnozes uzstādīšanā (62).

1.3.8. Ārstēšana

Līdz šim nav atrasta specifiska un efektīva ārstēšana LBD pacientiem, kas varētu mainīt vai apstādināt slimības progresiju. Ir pielietojami medikamenti, kas koriģē kognitīvos un uzvedības traucējumus (74).

Slimniekiem ar LBD ir labāka atbildes reakcija uz holīnesterāzes inhibitoriem salīdzinājumā ar AD pacientiem. Agrīnāka diagnozes uzstādīšana var palīdzēt primārās aprūpes speciālistiem izvairīties no medikamentu lietošanas, kuri var pasliktināt klīniskos simptomus, piemēram, tipiskie neuroleptiskie preparāti, kas ~60% LBD pacientu var pastiprināt ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma simptomātiku, radīt miegainību, vai novest pie neuroleptiķu malignā sindroma ar drudzi, ģeneralizētu rigiditāti un rabdomiolīzi – dzīvībai bīstams stāvoklis, ko it īpaši var izraisīt tradicionālie neuroleptiķi, piemēram, *Haloperidolum*, *Fluphenazine* (74).

- **Kognitīvo simptomu ārstēšanai** rekomendē lietot holīnesterāzes inhibitorus, kas uzskatāmi par “zelta standartu”, uzlabojot kognitīvos un psihoneiroloģiskos parametrus. Nav datu, ka kāds no šīs grupas medikamentiem būtu pārkāps par citu (74).
 - *Antiholīnēģiskie medikamenti* ir kontrindicēti LBD pacientiem, jo var pasliktināt kognitīvo stāvokli, radīt apjukumu, agravēt vai izraisīt redzes halucinācijas un pastiprināt uzvedības traucējumus (62).
 - *Holīnesterāzes inhibitori*
 - *Rivastigminum* un *Donepezili hydrochloridum* uzlabo kognitīvās spējas un neiropsihiskos/ uzvedības simptomus (62,86).

- *NMDA receptora antagonisti*
 - Rekomendē izmēģināt *Memantini hydrochloridum*, ja neiropsihiatriskie simptomi (piem., apātija) neuzlabojas uz holīnesterāzes inhibitoru terapijas fona (62).
 - *Memantini hydrochloridum* kombinācija ar *Donepezili hydrochloridum* ir efektīvāka par *Donepezili hydrochloridum* monoterapiju (62).
- **Parkinsonisma motoro simptomu ārstēšanai** rekomendē vadīties pēc Parkinsona slimības terapijas vadlīnijām, izmantojot dopamīna agonistus zemās devās (62,87).
 - *Levodopum* uzlabo motoro funkciju pacientiem ar LBD. Ordinē tikai pie nozīmīgiem funkcionāliem traucējumiem, jo pat neliela tā devas lietošana var palielināt apjukuma epizožu biežumu (62,88), izraisīt psihozes (88,89) un redzes halucinācijas (62).
- **Uzvedības traucējumu ārstēšana.**
 - *Ne-farmakoloģiskā ārstēšana* ir izvēles metode (74):
 - jāizvērtē blakussaslimšanas, kas var provocēt uzvedības traucējumus (sāpes, aizcietējumi, izgulējumi, čūlas, urīnceļu infekcijas);
 - jāpārskata citu medikamentu lietošana un to iespējamās blaknes.
 - *Atipiskie antipsihotiskie līdzekļi*
 - Nozīmējami uz nakti redzes halucināciju reducēšanai, gadījumos, kas halucinācijas ir kļuvušas izteiktas, bīstamas un citādi problemātiskas (62).
 - *Quetiapinum* nozīmē vakarā, mazās devās. Var nebūt efektīvs pacientiem ar psihozi (62).
 - *Olanzapinum* var mazināt murgus un halucinācijas (18).
 - *Tipiskos antipsihotiskos līdzekļus (Haloperidolum)* nerekomendē, jo tas var pasliktināt parkinsonisma simptomus (62,74).
 - *Holīnesterāzes inhibitori*
 - *Rivastigminum* palīdz pie aizkaitināmības, psihozēm, halucinācijām, samazina apātiju un murgus (74).
 - *Antidepresanti – SSRI* (30)
 - Pamatā labi panesami, praktiski nepiemīt sedatīvs efekts, līdz ar to reti kad rada kognitīvo spēju pasliktināšanos.
 - Rekomendē SSRI nozīmēt mazās devās:

- *Sertralinum* mērķa deva 75-150 mg dienā, vispārējā deva demences pacientiem 50-200 mg;
 - *Citalopramum* mērķa deva 20 mg dienā, vispārējā deva demences pacientiem 10-40 mg.
- *Fluoxetinum* piemīt aktivējoša darbība, tāpēc nozīmējams apātijas gadījumā. Efekts parādās 6-8 nedēļas pēc terapijas uzsākšanas (pretstatā 2-3 nedēļas citiem SSRI).
- Ja viens preparāts no SSRI nav efektīvs, cits šīs grupas pārstāvis var būt terapeitiski efektīvs.
- **Miega traucējumu ārstēšana.**
 - *Ne-farmakoloģiskā ārstēšana* (30)
 - Miega higiēna. Limitēt diendusu līdz 1 h dienā.
 - Reducēt kofeīna, tabakas un alkohola lietošanu, sevišķi pēcpusdienā.
 - Ieteicama glāze silta piena, nomierinoša mūzika vai maiga muguras masāža.
 - *Farmakoloģiskā ārstēšana* (30)
 - Ja miega traucējumi saistīti ar depresiju, nozīmē *Trazodoni hydrochloridum* mazās devās 25-50 mg uz nakti.
 - Ar depresiju saistītos miega traucējumus var ārstēt arī ar SSRI.
 - Var mēģināt *Melatoninum* 3mg līdz 10 mg vienu stundu pirms naktsmiera (30,33).

1.3.9. Aprūpe un slimības menedžēšana

- Uzvedības un neiropsihiskie demences simptomi nereti rada plaisu starp slimniekiem un aprūpētājiem, tāpēc ir svarīgi jau agrīni izglītot pacientu piederīgos un aprūpētājus par slimības simptomiem, to gaitu un progresiju (66).
- LBD pacientiem raksturīgas krišanas epizodes un sinkopes prevalējoši ortostātiskas hipotensijas dēļ, kas novēršama ar adekvātu šķidruma uzņemšanu, sāls uzņemšanu, kompresijas zeķu valkāšanu, apkārtējās vides pielāgošanu. Rekomendē uzlabot apgaismojumu telpās, veikt skaņas izolāciju, iekārtot guļamistabu ar mīksti polsterējumiem, lai mazinātu traumatizācijas risku, kas var rasties REM miega uzvedības traucējumu laikā (78).
- Pirms uzsākt redzes halucināciju ārstēšanu, jānoskaidro, vai tās slimnieku satrauc, vai rada diskomfortu pacientam (62).

1.3.10. Kopsavilkums

LBD ir bieža neurodeģeneratīva saslimšana, kas netiek pietiekami diagnosticēta (19,20,62-65)
Galvenā klīniskā pazīme ir progresējoša demence, kognitīvo spēju samazināšanās, kas traucē darba vai sociālajām spējām, vizuālas halucinācijas un parkinsonisms (68)
Raksturīga pastiprināta jutība pret neuroleptiskiem līdzekļiem vidēji 60% LBD pacientu. Izpaužas kā parkinsonisma simptomu akūts sākums vai simptomu paasinājums (74)
REM miega uzvedības traucējumus novēro līdz 85% pacientu (78)
LBD diagnozes izslēgšanai vai apstiprināšanai nav specifiskās laboratoriskās atradnes, ģenētisko testu un radioloģisko kritēriju (17,62,64,83)
LBD diagnoze pilnībā apstiprināma tikai autopsijā (62,64,78,83)
Līdz šim nav atrasta specifiska ārstēšana LBD slimniekiem, kas varētu reducēt vai apstādināt slimības progresiju, izņemot medikamentus, kas palīdz kognitīvo un uzvedības simptomu kontrolei (74)
Kognitīvo simptomu ārstēšanai rekomendē lietot holīnesterāzes inhibitorus (62,86)
Parkinsonisma motoro simptomu ārstēšanai rekomendē vadīties pēc Parkinsona slimības terapijas vadlīnijām izmantojot dopamīna agonistus (62,87)
Uzvedības traucējumu gadījumā jāsāk ar nefarmakoloģiskām metodēm un jāizvērtē blakussaslimšanas, kas var provocēt uzvedības traucējumus (74)
Ja nepieciešams nozīmēt antipsihotiskus medikamentus, rekomendē to darīt pēc iespējas īsāku laika posmu, medikamentus ordinējot mazās devās (62)

1.4. Frontotemporālā demence

Termins *frontotemporāla demence* (FTD) sevī apvieno klīniski un neiropatoloģiski heretogēnu neurodeģeneratīvu slimību grupu, kam raksturīga progresējoša, relatīvi selektīva frontālo un/vai temporālo galvas smadzeņu daivu atrofija ar pavadošiem uzvedības, personības un valodas traucējumiem (10,90).

FTD manifestācijā izdala trīs galvenos klīniskos sindromus jeb slimības apakštipus (91):

- *frontotemporālās demences biheiviorāls variants* (bvFTD) jeb frontāls, jeb uzvedības traucējumu variants;
- *primāras progresējošas afāzijas semantiskais variants* (svPPA) jeb frontotemporālas demences temporāls variants;
- *primāras progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants* (nfvPPA).

FTD ir viens no biežāk sastopamajiem agrīna sākuma demences cēloņiem – populācijā, kas jaunāka par 65 gadiem, FTD ir tikpat bieži sastopama kā Alcheimera slimība (91,92). FTD pacientu saslimšanas vecums ir 45 līdz 65 gadi 75% gadījumos, savukārt atlikušajos 25% gadījumos tas pārsniedz 65 gadus. Vidējais slimības sākuma vecums ir 58 gadi (90,93). FTD pacientu vecums var variēt no 20 līdz 80 gadu vecumam, taču jāatzīmē, ka gadījumi, kad slimība manifestējas pirms 40 gadu vecuma vai indivīdiem pēc 75 gadu vecuma – nav raksturīgi (93-95).

FTD prevalence Eiropā un ASV aptver 4-15 gadījumus uz 100'000 cilvēku populācijā, kas jaunāka par 65 gadiem (10). 2008. gadā publicētā uz populāciju balstītā kohortu pētījumā FTD incidence tika atspoguļota kā 3,5 gadījumi uz 100'000 personādu populācijā, kuras vecums aptver 45-65 gadus (92). Ņemot vērā, ka lielai daļai FTD slimnieku prevalē uzvedības izmaiņas un tie nonāk psihiatru uzraudzībā, iespējams, pašlaik pieejamie FTD incidences un prevalences dati neatspoguļo patieso ainu (94).

Detalizēti svPPA un nfvPPA tiek aprakstīti nodaļā 1.5. „Primāra progresējoša afāzija un runas apraksija” (sk. 107. lpp.).

1.4.1. Etioloģija, patoģenēze

FTD attīstības cēlonis vēl joprojām nav identificēts, taču daļai pacientu nozīme ir noteiktām gēnu mutācijām (90).

Frontotemporālās demences triju galveno klīnisko sindromu, proti, bvFTD, svPAA un nfvPAA patoģenēze ir komplikēta un vēl joprojām līdz galam nav izpētīta. Lai apzīmētu FTD klīnisko sindromu pamatā esošās variablās histopatoloģiskās

atradnes kopu, tiek lietots termins *frontotemporāla lobāra deģenerācija* (FTLD) (96).

Atkarībā no nervu audos identificējamo citoplazmatisko vai nukleāro patoloģisko proteīnu ieslēgumu satura, FTLD sīkāk tiek iedalīta atsevišķos histopatoloģiskajos apakštipos. Jāatzīmē, ka nepastāv nemainīga saistība starp FTD klīniskajiem sindromiem un tiem pamatā esošajiem histopatoloģiskajiem FTLD apakštipiem (96).

FTLD apakštipiem raksturīgās kopīgās patoloģiskās iezīmes (96):

- galvas smadzeņu frontālo un/vai temporālo daivu bojājums;
- simetriska vai asimetriska kortikālo un/vai bazālo gangliju atrofija;
- *substantia nigra* depigmentācija (atsevišķos gadījumos).

Vairumam FTLD apakštipu raksturīgas sekojošas mikroskopiski identificējamās pārmaiņas (90,96):

- mikrovakuolizācija;
- neironu zudums;
- neironu tūska;
- mielīna apvalka zudums;
- astrocītu glioze;
- patoloģisku proteīnu agregātu ieslēgumi neironu un/vai glijas šūnu citoplazmā un/vai kodolos.

Aptuveni 50% gadījumu sastopams t.s. **FTLD-tau** apakštips, kad galvas smadzenēs identificējami ieslēgumi ar hiperfosforilētu *tau* proteīnu (96,97).

Pārējos (*tau*-negatīvajos) gadījumos tiek konstatēta patoloģiska ubikvitinēta proteīna klātbūtne (**FTLD-U** apakštips), kas identificējams vai nu kā 43kD smagais transaktīvas atbildes DNS saistošais proteīns (*transactive response DNA binding protein* – TDP-43) vai t.s. FUS (*fused in sarcoma*) proteīns (attiecīgi **FTLD-TDP** un **FTLD-FUS** apakštipi) (96,97).

Ja ieslēgumi satur TDP-negatīvu dipeptīdu kopijas (*dipeptide repeat* jeb DPR) saturošus proteīnus, patoloģisko apakštipu dēvē par **FTLD-ALS/DPR** (96,97).

FTLD-tau un FTLD-TDP ir divi biežāk sastopamie FTLD patoloģiskie apakštipi un, savstarpēji salīdzinot, tie sastopami vienlīdz bieži (98). FTLD-FUS sastop 10-20% FTLD-U gadījumu, kas ir ap 5-10% no visām FTLD (99).

FTLD apakštīpi un to raksturojums.

FTLD-*tau* apakštīps.

- Normas variantā *tau* proteīns ietilpst šūnu citoplazmatisko skeletu veidojošo mikrotubuļu sastāvā, stabilizē tos, uzlabo to savstarpējo saistību un piedalās aksonālā transporta regulācijā. Šī proteīna sintēzi kodē mikrotubuļa asociētais proteīna *tau* (*microtubule associated protein tau* – *MAPT*) gēns, kurš lokalizēts 17.hromosomā (100,101). Splaisinga procesā *tau* proteīns tiek sašķelts, radot sešas savstarpēji atšķirīgas izoformas, starp kurām izdalāma t.s. trīs aminoskābju sekvenču kopiju izoforma (3R) un četru aminoskābju sekvenču kopiju izoforma (4R). Normas gadījumā 3R un 4R izoformas tiek sintezētas vienādās proporcijās, taču FTLD-*tau* apakštīpa gadījumā šīs proporcijas ir izmainītas un savstarpēji var variēt vēl sīkāk izdalāmu patoloģisko apakštīpu robežās (102).
- FTLD-*tau* gadījumā *tau* proteīna pozitīvie ieslēgumi (vēsturiski dēvēti par “Pika ķermenīšiem”) veidojas *gyrus dentate* granulārajās šūnās, hipokampa piramidālajos neironos, kā arī frontālo un temporālo galvas smadzeņu daivu piramidālajos neironos (102).
- *Tau* proteīnu ieslēgumu izgulsnēšanās pakāpeniski progresē, iniciāli aptverot frontotemporālos limbiskos/paralimbiskos un *neocortex* rajonus, vēlāk subkortikāli lokalizētās struktūras (bazālos kodolus, *locus ceruleus*, *nucleus raphe*), līdz sasniedz primāro motoro garozu, precerebellāros kodolus un vizuālo garozu. Šis apakštīps visbiežāk sastopams bvFTD un visretāk nfvPPA gadījumā (102).

FTLD-*tau* izšķir arī retāk sastopamus apakštīpus (FTLD-17, multisistēmu tauopātija, argirofiliskā slimība), kuri sīkāk netiks iztirzāti (96).

FTLD-TDP apakštīps.

Normā TDP-43 proteīns ir ribonukleīnskābi (RNS) saistošs proteīns, kas parasti sastopams neizmainītu šūnu kodolos un ir iesaistīts transkripcijas regulācijā (103,104).

FTLD-TDP gadījumā patoloģiski fosforilēts TDP-43 proteīns rada neironālus citoplazmatiskus ieslēgumus (NCI), neironālus intranukleārus ieslēgumus, distrofiskus neirītus un gliālus citoplazmatiskus ieslēgumus (105). Atkarībā no ieslēgumu veida un to izvietojuma galvas smadzenēs FTLD-TDP sīkāk iedalāms 4 tipos (105,106):

- **A tips** ar lielu NCI un distrofisku neirītu skaitu (40-50%) – visbiežāk sastopams bvFTD un nfvPPA gadījumā;
- **B tips** ar mērenu skaitu NCI un lielu skaitu distrofisku neirītu (30%) – visbiežāk sastopams bvFTD gadījumā ar vai bez motoneironu slimības;

- **C tips** ar atsevišķiem NCI un lielu skaitu garu distrofisku neirītu (25%) – visbiežāk sastopams svPPA un bvPPA gadījumā;
- **D tips** ar atsevišķiem NCI, lielu skaitu īsu distrofisku neirītu un lielu skaitu lentveida neironālu intranukleāru ieslēgumu.

FTLD-ALS/DPR apakštips.

C9ORF72 gēna mutācijas rezultātā smadzenītēs un hipokampā notiek TDP-negatīva dipeptīda kopijas proteīna agregāta uzkrāšanās FTLD-TDP B tipa veidā (skatīt sadaļu 1.4.3. "Ģenētiskie riski", 91. lpp.) (107).

FTLD-FUS apakštips.

Lielākajā daļā TDP-negatīvo FTLD-U gadījumu konstatējama FUS proteīna akumulācija. Šo proteīnu kodējošā gēna mutācijas identificētas bvFTD gadījumā, nereti asociācijā ar amiotrofo laterālo sklerozi (ALS) (96).

1.4.2. Riska faktori

- Pozitīva ģimenes anamnēze ir 20-40% gadījumos un iepriekš pārciesta galvas smadzeņu trauma tiek identificēti kā ticami FTD attīstības riska faktori (90,91).
- Par iespējamu riska faktoru uzskata vairogdziedzera patoloģiju (90).

1.4.3. Ģenētiskie riski

- FTD var uzskatīt par slimību ar samērā augstu pārmantojamības pakāpi. Kā pārmantota slimība FTD manifestējas 40% gadījumu, neiezīmējot noteiktu ģenētiskās pārmantošanas tipu. Šiem pacientiem ģimenes anamnēzē nereti sastopami radnieki ar demenci, psihiatrisku slimību, Parkinsona slimību vai ALS (91,108,109). Autosomāli dominants pārmantošanas tips sastopams aptuveni 10-25% pacientu (96).
- *C9ORF72*, *MAPT* un *GNR* gēnu mutācijas (90,110) aptver ap 15% no ģimenes FTD gadījumu kohortām (110). Citu gēnu mutācijas, t.sk., *VCP*, *CHMP2B* (90,110) un *TBK1* ir mazāk izplatītas (110). Aprakstīta arī vienlaicīga divu patoģenētisku mutāciju klātbūtne vienam pacientam (111).
- Līdz šim aprakstītas vairāk kā 40 dažādas 17. hromosomā lokalizētā mikrotubuļu asociētā proteīna *tau* (*MAPT*) gēna mutācijas, kas saistītas ar FTD klīnisko sindromu, parkinsonisma un amiotrofijas attīstību (96). Domājams, ka *MAPT* gēna mutāciju rezultātā rodas *tau* proteīna neurotoksisko formu agregāti un ir izmainīta tā izoformu (3R un 4R)

fizioloģiskā proporcija. *MAPT* gēnu mutāciju nēsātājiem klīnika izpaužas salīdzinoši agrīni (40 līdz 60 gadu vecumā) (112) un ir saistīta ar heterogēnas klīnisko sindromu grupas: bvFTD, svPPA, progresējošas supranukleāras paralīzes (PSP) un kortikobazāla sindroma (*corticobasal syndrome* – CBS) attīstību (96).

- Ap 70 dažādas 17. hromosomā lokalizētā progranulīna (*GRN*) gēna mutācijas ir saistītas ar TDP-43 proteīna agregātu veidošanos neironos un glijas šūnās ar sekojošu frontotemporālas lobāras deģenerācijas (sk. sadaļā 1.4.1. “Etioloģija, patoģenēze”, 88. lpp.) attīstību. Normā progranulīns veic daudzveidīgas funkcijas: tas identificēts kā augšanas faktors, kam ir nozīme organisma attīstībā, brūču dzīšanā un iekaisuma procesos. Tā nozīme neurodeģenerācijas attīstībā nav zināma (113). Mutāciju nēsātājiem slimība izpaužas kā bvFTD, nvPPA vai CBS. Simptomu sākuma vecums ir variabls (35-87 gadi), taču vidēji tas ir vēlāks nekā *MAPT* gēna mutāciju nēsātājiem (114).
- 9. hromosomā lokalizētā *C9ORF72* gēna mutācija ir visbiežāk sastopamais ģimenes FTD (12%) un ģimenes ALS (25%) gadījumu ģenētiskais cēlonis (115). Mutācija asociējas ar FTD variablu klīnisko norisi, vairumā gadījumu aptverot bvFTD un motoneironu slimību iezīmes, taču aprakstīti arī gadījumi, kad attīstās svPPA un nvPPA (116). ALS attīstības gadījumā *C9ORF72* gēna mutācija asociēta ar agrīnu slimības sākumu, bulbāru sindromu, biežāku saistību ar FTD un samazinātu vidējo dzīvildzi (96,115).
- Tādu gēnu kā 3. hromosomā lokalizētā hromatīnu modificējošā proteīna 2B (*CHMP2B*), 9. hromosomā lokalizētā valozīnu saturošā proteīna (*VCP*), *TBK1* un *TARDBP* gēnu mutācijas sastopamas retāk (96).

1.4.4. Prognoze

Salīdzinot ar Alcheimera slimību, FTD progresē straujāk (91,117). Vidējā dzīvildze no simptomu parādīšanās sākuma sasniedz 8-10 gadus. Dzīvildze parasti ir īsāka slimniekiem ar bvFTD nekā pacientiem ar svPPA vai nvPPA (118).

1.4.5. Klīniskā aina

FTD klīniskā aina var būt variabla, un, slimībai progresējot, viens FTD klīniskais sindroms var pāriet kādā citā (90). FTD manifestācijā izdala trīs galvenos klīniskos sindromus jeb slimības apakštipus (91):

- ***frontotemporālās demences biheiviorāls variants*** (bvFTD) jeb frontāls, jeb uzvedības traucējumu variants;

- **primāras progresējošas afāzijas semantiskais variants** (svPPA) jeb frontotemporālas demences temporāls variants;
- **primāras progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants** (nfvPPA).

Detalizēti svPPA un nfvPPA tiek aprakstītas nodaļā 1.5. „Primāra progresējoša afāzija un runas apraksija” (sk. 107. lpp.).

Frontotemporālās demences biheiviorāls variants.

Tas ir biežāk sastopamais FTD klīniskais apakštips (50%) un raksturojas ar progresējošām personības un uzvedības izmaiņām, ko pacients pats neapzinās (119). Simptomu sākums parasti datējams dažus gadus pirms diagnozes apstiprināšanas (94).

Slimībai raksturīgas agrīnās uzvedības izmaiņas.

- *Disinhibīcija, pieņemto sociālo uzvedības normu neievērošana, antisociāla uzvedība.*

Disinhibīcija izpaužas ar slimnieku neadekvātu, sabiedrībā neakceptējamu rīcību – pacienti bez iemesla un nejūtot pašpārmetumus var sākt pieskarties nepazīstamiem cilvēkiem/sākt tos skūpstīt, publiski nokārtoties vai skaļi atraugāties, bez saņemtas/lūgtas atļaujas paņemt vai sākt lietot citiem cilvēkiem piederošas mantas. Nereti sastopama eholalija, izsaka citiem aizskarošas piezīmes, nerespektē citu cilvēku “personīgo telpu” (10,90,120,121).

- *Empātijas zudums un apātija.*

Apātija izpaužas ar pacientu interešu un motivācijas zudumu, nevēlēšanos socializēties. Ar laiku slimnieki maz iesaistītās sarunās, kļūst klusi un pasīvi. Nereti apātija nekorekti tiek interpretēta kā depresija, tādēļ pacienti jau agrīnos slimības etapos var nonākt psihiatru uzraudzībā (10,90,120,121).

Empātijas zuduma un emocionālā blāvuma rezultātā pacientu radnieki vai aprūpētāji slimniekus var raksturot kā “aukstus”, “neiejūtīgus”. Simpātiju un empātijas zudumus saistīts ar galvas smadzeņu labā orbito-frontālā un priekšējā temporālā rajona deģenerāciju (10,90,120,121).

- *Hiperoralitāte.*

Izpaužas kā ēšanas paradumu maiņa, slimniekiem raksturīgas pārēšanās epizodes – var turpināt ēst pat pēc sāta sajūtas sasniegšanas, mutē liekot tādu ēdiena daudzumu, ko nevar pienācīgi sakošļāt. Pacientiem var būt pastiprināta tieksme uzņemt ogļhidrātiem bagātu uzturu, nereti arī neēdamus priekšmetus (10,90,122-124).

Vienlaikus var būt palielināta tieksme smēķēt vai lietot alkoholu. Šie uzvedības traucējumi korelē ar galvas smadzeņu labā orbito-frontālā, insulinārā, striatālā un hipotalāmiskā rajona deģenerāciju (10,90,122-124).

o Kompulsīva uzvedība.

Izpaužas ar nepārvaramu stereotipisku darbību veikšanu, piem., stereotipu runas veidu, vienkāršu kustību atkārtošanu, nepieciešamību nepārtraukti veikt lietu pārbaudi, veikt tīrīšanu u.tml. Tāda uzvedība kā pārlietu bieža roku mazgāšana, bailes no mikrobiem (fobijas), kas parasti sastopama obsesīvi kompulsīviem uzvedības traucējumiem, šiem pacientiem nav raksturīga. Slimniekiem ar FTD var attīstīties personības rigiditāte un nespēja adaptēties izmaiņām (10,90,122-124).

Pacientiem raksturīgi arī izpildfunkciju vai darba atmiņas traucējumi (nespēja plānot vai organizēt darbu), uzmanības deficīts, samazinātas abstrakcijas spējas. Atmiņa un galvas smadzeņu mugurējās daļas garozas funkcijas parasti ir neskartas (10,90).

Slimībai progresējot, disinhibīcija un kompulsīvā uzvedība mazinās, pacienti kļūst apātiskāki, kas liecina par frontālās garozas vidusdaļas deģeneratīvām izmaiņām. Vēlīnās stadijās slimniekiem var attīstīties parkinsonisma pazīmes, akinēzija, rigiditāte vai pievienoties atkārtotas motorās kustības (87,125).

FTD norise var asociēties arī ar motoriem sindromiem, no kuriem biežāk sastopamās kombinācijas ir bvFTD ar amiotrofo laterālo sklerozi (ALS) jeb FTD-ALS, bvFTD/ svPPA/nfvPPA un kortikobazāls sindroms (CBS), bvFTD un progresējoša supranukleāra paralīze (PSP) (96).

1.4.6. Diagnostiskie kritēriji

1.4.6.1. Starptautiskie frontotemporālās demences biheiviorāla varianta diagnostiskie kritēriji (91)

1.4.6.1.1. Anamnēstiskie kritēriji

Konstatējami progresējoši uzvedības un/vai kognitīvi traucējumi, ko apliecina ticama avota sniegtā informācija vai novērojumi.

1.4.6.1.2. Iespējamais frontotemporālās demences biheivoriālais variants

Iespējamās bvFTD gadījumā jābūt patiesiem vismaz trim no zemāk minētajiem uzvedības/kognitīvo traucējumu simptomiem (A-F) kā arī tiem jābūt pastāvīgiem vai rekurentiem:

- A.** Agrīna* uzvedības disinhibīcija (patiess vismaz viens no zemāk uzskaitītajiem):
- sociāli nepieņemama uzvedība;
 - manieru vai pieklājības zudums;
 - impulsīva, steidzīga, neapdomīga vai bezrūpīga rīcība.
- B.** Agrīna* apātija vai kūtrums (patiess vismaz viens no zemāk uzskaitītajiem):
- apātija: interešu, vēlmju vai motivācijas trūkums;
 - kūtrums: samazināta iniciatīva.
- C.** Agrīns* empātijas vai simpātiju trūkums (patiess vismaz viens):
- samazināta atbildes reakcija uz citu cilvēku vajadzībām vai emocijām. Šajā gadījumā pozitīvu vērtējumu būtu nepieciešams balstīt piemēros, kas atspoguļo pacienta vienaldzību vai nespēju izprast otra cilvēka jūtas;
 - samazināta vēlme socializēties vai veidot attiecības ar citiem cilvēkiem jeb kopējās sociālās iesaistes samazināšanās.
- D.** Agrīnas* stereotipiskas vai kompulsīvas darbības (patiess vismaz viens no zemāk uzskaitītajiem):
- vienkāršu kustību atkārtota veikšana;
 - kompleksa, kompulsīva, rituālistiska uzvedība;
 - stereotipiska runa.
- E.** Hiperoralitāte un ēšanas paradumu izmaiņas (patiess vismaz viens no zemāk uzskaitītajiem):
- izmaiņas priekšroku dodamo ēdienu izvēlē;
 - pārēšanās, palielināts uzņemtā alkohola apjoms vai izsmēķētās tabakas daudzums;
 - nepiemērotu priekšmetu likšana mutē/neēdamu lietu ēšana.
- F.** Neurofizioloģiskās izmaiņas: izpildfunkciju deficīts ar relatīvi saglabātu atmiņu, ar redzi saistītajām telpiskās uztveres funkcijām (patiesi visi zemāk minētie kritēriji):
- izpildfunkciju traucējumi;

- relatīvi neskarta īslaicīgā atmiņa (salīdzinot ar izpildfunkciju traucējumiem);
- relatīvi neskartas ar redzi saistītās telpiskās uztveres funkcijas (salīdzinot ar izpildfunkciju traucējumiem).

**pirmo 3 gadu laikā*

1.4.6.1.3. Varbūtējais frontotemporālās demences biheivoriālais variants

Patiesi ir visi zemāk uzskaitītie kritēriji:

- A. pastāv atbilstība visiem kritērijiem, lai diagnosticētu iespējamu bvFTD (sk. punktu 1.4.6.1.2.);
- B. klīniski pacientam manifestējas vērā ņemami funkcionāli traucējumi (balstoties uz aprūpētāja sniegto informāciju, klīniskā vai funkcionālā stāvokļa izvērtējumu);
- C. galvas smadzeņu attēldiagnostisko izmeklējumu atradne atbilst bvFTD raksturīgajai atradnei:
 - galvas smadzeņu CT vai MRI vizualizējama frontālo un/vai priekšējo temporālo daivu atrofija un/vai
 - galvas smadzeņu SPECT vai PET izmeklējumā vizualizējama hipoperfūzija vai samazināts metabolisms frontālo un/vai priekšējo temporālo daivu rajonā.

1.4.6.1.4. Frontotemporālās demences biheivoriālais variants ar histopatoloģiski apstiprinātu frontotemporālu lobāru deģenerāciju

Patiesi A. un B. VAI A. un C. kritēriji:

- A. pastāv atbilstība visiem kritērijiem, lai diagnosticētu iespējamu vai varbūtēju bvFTD (sk. punktus 1.4.6.1.2. **UN** 1.4.6.1.3.);
- B. biopsijā vai *post-mortem* iegūtajā histopatoloģiskajā materiālā pierādīta frontotemporālā lobāra deģenerācija (FTLD);
- C. pierādīta patoģenētiska gēnu mutācija.

1.4.6.1.5. Frontotemporālās demences biheivoriāla varianta izslēgšanas kritēriji

Kritēriji A. un B. nedrīkst būt patiesi. Kritērijs C. var būt patiess iespējamās, bet ne varbūtējās bvFTD gadījumā:

- A. klīnisko stāvokli iespējams izskaidrot ar citu t.sk. neurodeģeneratīvu saslimšanu;

- B. uzvedības traucējumus labāk izskaidro kāda no psihiatriskajām slimībām;
- C. biomarkieru testēšanas rezultātā iegūtie dati liek domāt par AD vai cita veida neurodeģeneratīvu procesu.

1.4.6.2. DSM-5 kritēriji izteiktiem un mēreniem frontotemporāliem neirokognitīviem traucējumiem (91)

- A. Pastāv kritēriju atbilstība, lai diagnosticētu izteiktus vai mērenus neirokognitīvus traucējumus (sk. DSM-5 izstrādātos diagnostiskos kritērijus izteiktu un mērenu neirokognitīvo traucējumu diagnostikā– sk. 27. un 29. lpp.).
- B. Klīniskie simptomi ir ar pakāpenisku sākumu un progresējošu gaitu.
- C. Izdala:
 - *Uzvedības traucējumu jeb biheiviorālais variants.*
 - Patiesas vismaz 3 no zemāk minētajām pazīmēm:
 - uzvedības disinhibīcija;
 - apātija vai kūtrums;
 - simpātiju vai empātijas trūkums;
 - perseveratīva, stereotipa vai kompulsīva/rituāla uzvedība;
 - hiperoralitāte un ēšanas paradumu maiņa.
 - Vērā ņemamas izmaiņas sociālā izziņā un/vai izpildfunkcijās.
 - *Valodas variants.*
 - Izteikti valodas traucējumi, izmaiņas runas veidošanā, vārdu piemeklēšanā, priekšmetu apzīmēšanā, gramatikas vai vārdu izpratnē.
- D. Relatīvi saglabātas mācīšanās spējas, atmiņa, uztveres un motorā funkcija.
- E. Traucējumi nav izskaidrojami ar cerebrovaskulāru saslimšanu, citu neurodeģeneratīvu slimību, vielu lietošanu, garīgu, neiroloģisku vai sistēmisku patoloģiju.

1.4.6.3. Varbūtēji frontotemporāli neurokognitīvie traucējumi

Tiek diagnosticēti, ja patiens ir jebkurš no zemāk minētajiem kritērijiem, pretējā gadījumā diagnosticējami iespējami frontotemporāli neurokognitīvie traucējumi (91):

- balstoties uz ģenētiskās testēšanas rezultātiem vai ģimenes anamnēzes datiem, pastāv pierādījumi par ģenētisku mutāciju, kas izraisa frontotemporālus neurokognitīvus traucējumus;
- galvas smadzeņu attēldiagnostiskajos izmeklējumos pastāv pierādījumi par disproporcionālu frontālo un/vai temporālo daivu iesaisti patoloģiskajā procesā.

1.4.6.4. Iespējami frontotemporāli neurokognitīvie traucējumi

Tiek diagnosticēti gadījumā, ja nav pierādījumu par patoģenētisku gēnu mutāciju un nav veikti galvas smadzeņu attēldiagnostiskie izmeklējumai (91).

1.4.7. Diagnostika

Diagnostikā vadošo lomu ieņem klīniskā aina. Sociālās uzvedības izmaiņas, ēšanas traucējumi, stereotipa uzvedība un akinēzija/apātija bez nozīmīgiem atmiņas un ar redzi saistītās telpiskās uztveres funkciju traucējumiem ir bvFTD samērā specifiski rādītāji (līdz pat 99%), kam ir mērena sensitivitāte (80-85%)(126-129).

Lielākajai daļai bvFTD pacientu ir samazināta paškritika attiecībā pret saviem uzvedības traucējumiem, tādēļ ļoti būtiska ir no pacienta ģimenes locekļiem vai aprūpētājiem ievāktā anamnēze. Vērtīgi ir precizēt (130):

- vai pacients jebkad publiski ir teicis/darījis kaut ko, kas citiem cilvēkiem šķitis apkaunojošs?
- vai slimnieks nav kļuvis neitrāli vai vienaldzīgi noskaņots (piem., pret saviem mazbērniem, tuviem cilvēkiem, mājdzīvniekiem)?
- vai ir mainījusies pacienta ēdiena izvēle vai pasliktinājušās ēšanas manieres?
- vai pacientam nav attīstījusies tendence bez iemesla pārāk bieži "skaitīt laiku"/ bieži lūkoties pulkstenī?
- vai slimniekam nav pasliktinājusies humora izjūta?
- vai pacientam nav parādījušies citi hobiji, it īpaši ar noslieci uz apsēstībām, spirituālismu vai pārlietu reliģiozitāti?

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika ir atspoguļota 3. un 4. pielikumā.

1.4.7.1. Neuroloģiskā izmeklēšana

- Individīdiem ar bvFTD iniciāli netiek konstatēti kraniālo nervu, jušanas, cerebellāri, piramidāli vai ekstrapiramidāli traucējumi (90,125).
- Var būt konstatējami frontālo daivu patoloģiskie refleksi (palmomentālais, “snuķīša”, satveršanas, zīšanas reflekss), taču tiem ir zema specifitāte (90,125).
- Vēlīnās stadijās slimniekiem var attīstīties parkinsonisma pazīmes, akinēzija, rigiditāte, kā arī atkārtotas motoras kustības (90,125).

1.4.7.2. Neiropsiholoģiskā kognitīvo spēju izpēte

- Kognitīvo spēju izpēte⁹ var būt lietderīga slimības izvērtēšanā un vadībā, taču tai nav izšķiroša diagnostiska loma (130).
- Agrīnā slimības stadijā bvFTD pacientiem ir samērā labi testēšanas rezultāti. Var būt traucēta sociālā izziņa, kas izpaužas ar afekta, emociju, sarkasma atpazīšanas problēmām un grūtībām izprast otra cilvēka skata punktu (131).
- Slimībai progresējot, tiek skartas arī pacienta spēja “pārslēgties” no viena uzdevuma uz citu un tiek ietekmēta vārdu plūsma (130).
- Ar redzi saistītā telpiskā uztvere un atmiņa parasti nav skartas. Nereti neiropsiholoģiskas kognitīvo spēju izpētes rezultātu izvērtēšanu apgrūtina pacienta apātija, reducēta uzmanība un plānošanas spējas (130).
- Kopumā bvFTD gadījumā testēšanā vērojamas šādas iezīmes (90,130):
 - salīdzinoši neizmainīta atmiņa;
 - laba orientēšanās un spēja atsaukt atmiņā notikumus;
 - variabli rezultāti anterogrādas atmiņas izvērtēšanas testos;
 - labi rezultāti ar redzi saistītās telpiskās uztveres izvērtēšanas testos;
 - reducēta spēja spontāni vadīt sarunu.

Skrīninga testēšanu FTD gadījumā pielieto kā pie citām demencēm. Latvijā pieejamos neiropsiholoģiskās kognitīvo spēju izpētes instrumentus sk. 34. lpp.

1.4.7.3. Laboratoriskā diagnostika

- Nav rutīni nosakāmu analīžu, kas apstiprinātu bvFTD diagnozi.

⁹Lielāko daļu testu drīkst novadīt tikai klīniskais psihologs. Neattiecas uz interviju, MoCA, pulksteņa zīmēšanu un atstāstīšanu.

- Papildus veicami laboratorie testi, lai izslēgtu potenciāli atgriezeniskus kognitīvo un uzvedības traucējumu cēloņus (96):
 - B₁₂ vitamīns, Folskābes līmenis, D vitamīns, TSH, pilnā asins aina, EGĀ, elektrolītu līmenis (t.sk. kalcijs), kreatinīns, ALAT, ASAT, bilirubīna frakcijas, tukšās dūšas glikēmija;
 - antivielas, lai izslēgtu limbisku encefalītu vai Hašimoto tireoidītu;
 - selektīvām pacientu grupām – *lupus* antigēna, ANA, ANCA, antifosfolipīdu antiviēlu noteikšana, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, HIV infekcijas izslēgšana.

1.4.7.4. Attēldiagnostika

Strukturālā un funkcionālā galvas smadzeņu attēldiagnostika bvFTD gadījumā nesniedz pilnīgus diagnostiskus pierādījumus, tā uztverama kā palīgīdzeklis diagnozes apstiprināšanai (130,132,133).

- *Strukturāla attēldiagnostika* – CT un MRI galvas smadzenēm.
 - Strukturālu galvas smadzeņu izmeklēšanu vēlams veikt ar MRI metodi (90).
 - Agrīnajā stadijā galvas smadzeņu patoloģiskas izmaiņas var netikt vizualizētas. Slimībai progresējot, 50-65% gadījumu pacientiem attīstās fokāla frontālo vai temporālo daivu atrofija, skarot insulas priekšējo daļu, *cingulate* garozas priekšējo daļu un *amygdala*. Pacientiem ar bvFTD un amiotrofo laterālo sklerozi (ALS) galvas smadzeņu MRI iespējams vizualizēt premotoro reģionu un *gyrus precentralis* atrofijas (134).
 - Jāņem vērā, ka vienā galvas smadzeņu puslodē atrofijas var būt izteiktākas, tomēr laika gaitā tās abpusēji izlīdzinās (135,136). Galvas smadzeņu MRI sensitivitāte var variēt atkarībā no slimības ilguma, kā arī vecuma, kurā tā sākusi izpausties (137).
 - Galvas smadzeņu MRI attēldiagnostiskā atradne bvFTD vēlīnās stadijās ietver (10,90):
 - variablas pakāpes un plašuma galvas smadzeņu frontālo daivu un deniņu daivas priekšējo daļu atrofiju, kas bieži ir asimetriska un neskar mugurējos kortikālos rajonus;
 - iespējami izmainītu signāla intensitāti galvas smadzeņu baltajā vielā (biežāk vietās, kas lokalizētas tuvāk kortikālajām atrofijām);
 - kā agrīnu atradni – orbitālās frontālās garozas atrofiju, taču to novēro galvenokārt sērijveida izmeklējumos.

- *Funkcionāla attēldiagnostika* – galvas smadzeņu perfūzijas MRI, SPECT vai FDG-PET (10,90,130).
 - Var uzrādīt galvas smadzeņu frontālo vai fronto-temporālo rajonu hipoperfūziju vai hipometabolismu gadījumos, kad galvas smadzeņu MRI nav vizualizējamas patoloģiskās izmaiņas (130,138).
 - Tc-HMPAO-SPECT izmeklēšana ļauj atklāt hipoperfūziju ventromediālajā frontālajā rajonā pirms ir attīstījušās strukturālas atrofijas. FTD gadījumā tiek vizualizēta bilaterāli frontāli samazināta ¹³³Tc-HMPAO uzkrāšanās (139).
 - SPECT ļauj atšķirt Alcheimera slimību (samazināta temporo-parietālā perfūzija) no FTD (samazināta frontālo daivu perfūzija) un depresīvas pseidodemences (samazināta prefrontālo reģionu perfūzija) (140).
 - Reģionālās cerebrālās asinsplūsmas SPECT var palīdzēt diferencēt FTD no ne-FTD (130).

1.4.7.5. Biopsija

Patologanatomiskajos izmeklējumos tipiski konstatējama prefrontālo un priekšējo temporālo reģionu *neocortex* atrofija. Pika ķermenīši jeb balonveida neironi ar dažādu sastopamības biežumu ir vizualizējami visu FTD apakštipu gadījumā. Reizēm konstatējami *tau*- vai ubikvitīna- pozitīvi ieslēgumi. Mikroskopiski konstatējama ārējās kortikālās plātnītes mikrovakuolizācija, kas saistāma ar lielo neironu zudumu vai transkortikālu gliozu (90). Detalizēts morfoloģisks apraksts lasāms sadaļā 1.4.1. "Etioloģija, patoģenēze" (sk. 88. lpp.).

1.4.7.6. Ģenētiskā testēšana

- Gadījumā, kad nav pārlicinošu klīnisku datu, kas liecinātu par kāda no FTD sindromu klātbūtni, šī testēšana būtu jāveic tikai selektīvai pacientu grupai, iepriekš konsultējoties ar ģenētiķi (130).
- Pozitīva ģimenes anamnēze, bioptāta rezultāti (ja pieejami) un slimības klīniskā aina var palīdzēt izšķirties par nepieciešamību veikt ģenētisko testēšanu (137).
- Pacientam un viņa "riskā" ģimenes locekļiem, kam 1. pakāpes radniekam ir FTD spektra saslimšana, būtu rekomendējama ģenētiķa konsultācija (10,130).
- Ģenētiskā testēšana pieejama gēniem, kas saistās ar ģimenes FTD sindromu attīstību. Jāņem vērā, ka vēl joprojām nav atklātas visas ģenētiskās mutācijas, kas asociējamās ar ģimenes FTD sindromu attīstību, tādēļ negatīvi testa rezultāti ir mazāk nozīmīgi nekā pozitīvie (137).

- Aizdomu gadījumā veicams skrīnings sekojošu gēnu mutāciju noteikšanai (137,141):
 - *MAPT* gēns – slimnieku vecums gandrīz vienmēr <65 gadiem;
 - *GRN* gēns – slimība var manifestēties pēc 65 gadu vecuma;
 - *C9ORF72* gēns.

1.4.8. Ārstēšana

- Līdz šim ASV Pārtikas un zāļu aģentūra (FDA) nav apstiprinājusi specifisku slimību modificējošu medikamentozu terapiju FTD ārstēšanai, tādēļ terapija galvenokārt ir vērsta uz simptomu mazināšanu, palīdzēšanu pacientiem un pacienta aprūpētājiem “sadzīvot” ar slimību (10,90).
- Tā kā vairumā gadījumā slimības attīstības procesā veidojas patoloģiski *tau* vai TDP-43 proteīna agregāti, terapija, kuras mērķis ir β -amiloīda ieslēgumu mazināšana un kas šķiet daudzsoļa Alcheimera slimības gadījumā, nav pierādījusi savu efektivitāti FTD gadījumā. Pašlaik pieejamā farmakoloģiskā terapija ir simptomātiska un galvenokārt vērsta uz pacientu uzvedības traucējumu mazināšanu. Lai gan šajā sadaļā aprakstītā terapija FTD gadījumos tiek pielietota bieži, tās efektivitātes pierādījumi ir limitēti (10,90,142,143).
- Slimniekiem ar FTD nereti izpaužas medikamentu blaknes, t.s. paradoksāli uzvedības traucējumi, ekstrapiramidālās sistēmas bojājuma simptomātika, apjukums un sedācija. Terapiju rekomendējams sākt ar iespējami zemākām medikamentu devām, veicot pakāpenisku devas titrēšanu un biežu monitoringu savlaicīgai iespējamo blakusefektu konstatēšanai (142).
- Ņemot vērā, ka pielietotā farmakoloģiskā terapija nereti pastiprina FTD pacientu uzvedības traucējumus, palēnina slimnieku mobilitāti, reakcijas laiku un izraisa kognitīvo funkciju pasliktināšanos, pamatota ir prasība periodiski atkārtoti izvērtēt pielietotās medikamentozās terapijas nepieciešamību un apsvērt medikamentu devu mazināšanu iespēju robežās (142).
- Uzvedību modificējoša terapija var mazināt degradējošas uzvedības attīstību demences pacientiem (10,90).
- Svarīgi ir nodrošināt palīdzību pacienta aprūpētājiem, t.sk. veikt izglītošanu, konsultēt, atbalstīt psiholoģiski un plānot atpūtu (10,90).

1.4.8.1. Ne-farmakoloģiska ārstēšana (39)

- Uzvedības traucējumu mazināšanai pielietojamās metodes ietver apkārtējās vides maiņu, pacienta apbalvošanu, uzvedības redirekciju, dzirdes palīgierīču lietošanu, gaismas terapiju.
- Aprūpētāju mērķtiecīga apmācība var mazināt uzvedības traucējumus slimniekiem ar demenci un var mazināt aprūpētāju rūpju nastu un depresīvos simptomus.
- Demences pacientu iesaistīšana aktivitātēs var mazināt viņu uzbudinātību.
- Ar sensorās sistēmas aktivāciju saistītā terapija, kas var mazināt dementu slimnieku uzbudināmību, ietver sevī akupresūru, masāžas, kontrolētu multisensoru vidi.

1.4.8.2. Farmakoloģiska ārstēšana

Serotonīnērgiskie medikamenti

Serotonīnērgisko medikamentu efektivitātes pierādījumi ir spēcīgāki nekā vairumam citām FTD gadījumā pielietotajām medikamentu grupām, taču tie galvenokārt balstās uz klīnisko novērojumu datiem nevis kontrolētiem klīniskiem pētījumiem (142).

- *Sertralinum*, *Fluoxetinum* un *Fluvoxamini maleas* ir efektīvi uzvedības traucējumu mazināšanai (10,90). *Paroxetinum* efektivitāte pētījumos ir kontraversiāla uzvedības traucējumu mazināšanai (130,142,144,145).
- Atipiskajam serotonīnērgiskajam antidepresantam *Trazodoni hydrochloridum* ir efektivitāte uzbudinājuma, agresijas, aizkaitināmības, depresīvu simptomu un ēšanas traucējumu ārstēšanā FTD pacientiem (146).

Neiroleptiskie preparāti

- *Olanzapinum*, un *Quetiapinum* var mazināt uzbudinājumu un citus uzvedības traucējumus FTD gadījumā (147-150).
- Slimnieki ar FTD ir īpaši jutīgi pret neiroleptisko preparātu radītām ekstrapiramidālās sistēmas blakusefektu, tādēļ šie medikamenti ir lietojami uzmanīgi, izvairoties no tipisko neiroleptisko preparātu un *Risperidonum* pielietošanas (151-153).
- Neiroleptiskie līdzekļi būtu lietojami kā pēdējā izvēles metode, kad uzvedību modificējoša terapija un SSRI ir bijuši neefektīvi. Būtiski ir informēt pacienta radniekus, ka šīs grupas medikamenti vecāka gadagājuma pacientiem ar demenci ir saistīti ar paaugstinātiem mirstības rādītājiem (130).

Stimulanti

- *Methylphenidati hydrochloridum* efektivitātes novērtējums tādu uzvedības traucējumu mazināšanā kā apātija līdz šim ir limitēts, aptverot tikai atsevišķus pētījumus un klīnisko gadījumu aprakstus (154-156).

Holīnesterāzes inhibitori

Dati par šo medikamentu efektivitāti FTD gadījumā ir nepietiekoši, daļai preparātu uzrādot pozitīvu efektu uzvedības traucējumu mazināšanai, savukārt citiem – pretēju efektu:

- *Galantamini hydrochloridum* un *Donepezili hydrochloridum* terapija nav saistāma ar uzvedības traucējumu uzlabošanu FTD slimniekiem (157,158);
- *Rivastigminum* terapija var reducēt uzvedības traucējumus, sekundāri samazinot aprūpētāju stresa un depresijas līmeni (130,159);
- pētījumi neatspoguļoja doto medikamentu efektivitāti kognitīvo funkciju uzlabošanai (130,157-159);
- pieejamie dati nepierāda holīnesterāzes inhibitoru lietošanas lietderību FTD gadījumā un tie netiek rekomendēti FTD ārstēšanai (130).

Citi medikamenti

- *Memantini hydrochloridum* netiek rekomendēts FTD pacientiem, jo trūkst pētījumu par tā terapeitisko efektivitāti (160,161).
- Pretepilepsijas līdzekļiem vēl joprojām nav pārliecinošu datu par efektivitāti uzvedības traucējumu mazināšanā FTD slimniekiem (130).
- Ir maz pētījumu par monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoru efektivitāti. Atsevišķā pētījumā *Selegilini hydrochloridum* uzlaboja uzvedību un uzmanību (162). Citā pētījumā *Moclobemid* mazināja depresiju, agresivitāti, stereotipus uzvedības traucējumus (163).
- Benzodiazepīni FTD pacientiem netiek rekomendēti, jo tiem ir negatīva ietekme uz kognitīvajām funkcijām un tie var izraisīt uzbudinājuma paroksizmus (130).
- Intranazāla *Oxytocinum* terapija saistāma ar īstermiņa uzvedības traucējumu mazināšanu (130,164).

Kognitīvo funkciju uzlabošana

- Nav pierādītu medikamentu, kas uzlabotu vai stabilizētu kognitīvu deficītu FTD slimniekiem (142).
- Pašreiz pieejamie dati neuzrāda holīnesterāzes inhibitoru (*Galantamini hydrochloridum*, *Rivastigminum*, *Donepezili hydrochloridum*) efektivitāti

kognitīvo funkciju uzlabošanai (157-159). Taču, veicot rūpīgu novērošanu, nav nepamatota šo preparātu nozīmēšana pacientam gadījumos, kad nav pārlicības par diagnozes precizitāti (AD vai FTD) (142).

- SSRI, *Trazodoni hydrochloridum* un atipiskie neuroleptiskie līdzekļi kognitīvās funkcijas neuzlabo (165-167).

Papildus rekomendācijas skatīt nodaļā par vaskulāriem kognitīviem traucējumiem un vaskulāru demenci sadaļā “Uzvedības traucējumu vadība” (70. lpp.).

1.4.9. Kopsavilkums

FTD sevī apvieno klīniski un neiropatoloģiski heretogēnu neurodeģeneratīvu slimību grupu, kurai izdala trīs klīniskos variantus – bvFTD, svPPA un nfvPPA (10,90)
Lai apzīmētu FTD klīnisko sindromu pamatā esošās variablās histopatoloģiskās atradnes kopu, tiek lietots termins frontotemporāla lobāra deģenerācija (FTLD) (96)
FTD attīstības cēlonis vēl joprojām nav identificēts, taču daļai pacientu nozīme ir noteiktām gēnu mutācijām (90)
Pozitīva ģimenes anamnēze (20-40% gadījumos) un iepriekš pārcieta galvas smadzeņu trauma ir ticami FTD attīstības riska faktori (90,91)
FTD progresē straujāk nekā Alcheimera slimība. Vidējā dzīvildze no simptomu parādīšanās sākuma sasniedz 8-10 gadus. Parasti dzīvildze ir īsāka slimniekiem ar bvFTD nekā pacientiem ar svPPA vai nfvPPA (91,117, 118)
FTD klīniskā aina var būt variabla, un, slimībai progresējot, viens FTD klīniskais sindroms var pāriet kādā citā (90)
Lielākajai daļai bvFTD pacientu ir samazināta paškritika attiecībā pret saviem uzvedības traucējumiem, tādēļ ļoti būtiska ir no pacienta ģimenes locekļiem vai aprūpētājiem ievāktā anamnēze (130)
Kopumā bvFTD gadījumā neiropsiholoģiskas kognitīvo spēju izpēte slimniekiem atklāj salīdzinoši neizmainītu atmiņu, labu orientēšanos un spēju atsaukt atmiņā notikumus, variablus rezultātus anterogrādas atmiņas izvērtēšanas testos, labus rezultātus ar redzi saistītās telpiskās uztveres izvērtēšanas testos, reducētu spēju spontāni vadīt sarunu (90,130)
Strukturālā un funkcionālā galvas smadzeņu attēldiagnostika bvFTD gadījumā nesniedz pilnīgus diagnostiskus pierādījumus, tā uztverama kā palīgīdzeklis diagnozes apstiprināšanai (130,132,133)
Gadījumā, kad nav pārlicinošu klīnisku datu, kas liecinātu par kāda no FTD sindromu klātbūtni, ģenētiskā testēšana būtu jāveic tikai selektīvai pacientu

grupai, iepriekš konsultējoties ar ģenētiķi (130)
Līdz šim nav apstiprinātas specifiskas slimību modificējošas medikamentozas terapijas FTD slimniekiem – farmakoloģiskā terapija pašlaik ir simptomātiska un galvenokārt vērsta uz pacientu uzvedības traucējumu mazināšanu (10,90)
Ņemot vērā, ka pielietotā farmakoloģiskā terapija nereti pastiprina FTD pacientu uzvedības traucējumus, palēnina slimnieku mobilitāti, reakcijas laiku un izraisa kognitīvo funkciju pasliktināšanos, pamatota ir prasība periodiski atkārtoti izvērtēt pielietotās medikamentozās terapijas nepieciešamību un apsvērt medikamentu devu mazināšanu iespēju robežās (142)
Neiroleptiskie medikamenti ir lietojami kā pēdējā izvēles metode, kad uzvedību modificējoša terapija un SSRI ir bijuši neefektīvi. Būtiski ir informēt pacienta radniekus, ka neiroleptisko preparātu lietošana vecāka gadagājuma pacientiem ar demenci ir saistīta ar paaugstinātiem mirstības rādītājiem (130)
Dati par holīnesterāzes inhibītoru efektivitāti FTD gadījumā ir nepietiekoši, daļai preparātu uzrādot pozitīvu efektu uzvedības traucējumu mazināšanai, savukārt citiem – pretēju efektu (130,157-159)
<i>Memantini hydrochloridum</i> netiek rekomendēts FTD pacientiem, jo trūkst pētījumu par tā efektivitāti (160,161)
Kā nefarmakoloģiskās FTD ārstēšanas metodes ieteicams nodrošināt apkārtējās vides maiņu, pacienta apbalvošanu, uzvedības redirekciju, dzirdes palīgierīču lietošanu, gaismas terapiju, akupresūru, masāžu, kontrolētu multisensoru vidi, pacientu iesaistīšanu aktivitātēs (39)
Svarīgi ir nodrošināt palīdzību pacienta aprūpētājiem, t.sk. veikt izglītošanu, konsultēt, atbalstīt psiholoģiski un plānot atpūtu (10,90)

1.5. Primāra progresējoša afāzija un runas apraksija

Primāra progresējoša afāzija un runas primāra progresējoša apraksija nav izolētas slimības, bet klīniski sindromi, kas mēdz attīstīties slimniekiem ar neurodeģeneratīvo patoloģiju (168-173).

Primāra progresējoša afāzija (PPA) jeb primāra izolēta afāzija ir heterogēns neurodeģeneratīvs stāvoklis (169-171), klīnisks sindroms, kas sākotnēji raksturojas ar valodas funkcijas zudumu (168,169,172,173) un saglabātām citām kognitīvām spējām slimības sākuma stadijā (169,172,173) vismaz pirmo divu gadu laikā (11) un kuram joprojām nepastāv medikamentoza ārstēšana (171).

PPA prevalence svārstās no 3-15 : 100'000 ASV iedzīvotāju (11).

Izšķir trīs variantus (168-174):

- **Logopēniskais variants** (lvPPA) – 50% (168,171) – 60% (171) asociējas ar Alcheimera slimību (168,171);
- **Semantiskais variants** (svPPA) – (jeb semantiskā demence vai FTD temporāls variants) – 69% (168,171) līdz 83% (171) asociējas ar Frontotemporālās lobārās deģenerācijas – TDP-43 tipa patoloģiju (168,171), 25% gadījumos – ar AD (168);
- **Ne-fluentā/agramatiskais variants** (nfvPPA) – (jeb progresīva ne-fluentā afāzija)– 52% (168,171) līdz 70% (171) asociējas ar *tau*-pātiju – Frontotemporālu lobāru deģenerāciju (piem., kortikobazālu deģenerāciju, progresējošu supranukleāru paralīzi vai FTD-*tau*) (168,171), 25% gadījumos – ar AD (168).

Runas primāras progresējošas apraksijas (RPPA) gadījumā ir traucēta runas skaņu producēšana bez valodas traucējumiem, kas biežāk ir saistīta ar *tau* patoloģiju (62%), bet 38% asociējas ar progresējošu supranukleārās paralīzes sindromu (168).

1.5.1. Etioloģija, patoģenēze un vecums

Slimības etioloģija, patoģenēze un vecums, kurā PPA simptomi izpaužas ir atkarīgi no pamata etioloģijas (171):

- slimniekiem ar frontotemporālu lobāru deģenerāciju (FTLD) kā pamata saslimšanu vai progresējošu supranukleāru paralīzi – sindroms izpaužas 50-60 g.v.;

- Nereti ir apgrūtināta vārdu piemeklēšana, runā vienkāršiem, īsiem teikumiem. Grūtības izrunāt vārdus.
- Izpratne ir intakta, izņēmums ir sintaktiski sarežģītie teikumi.
- Traucēta pat vienkāršu vārdu atkārtošana.
- Ar laiku spēja sarunāties reducējas – daudzi slimnieki spēj izteikties vienzilbīgi vai viņiem attīstās mutisms.
- Daudziem indivīdiem saglabājas izpratne par saviem valodas traucējumiem, šī apziņa viņus nomāc, var radīt depresiju.
- Turpmākā slimības gaitā pacientiem ar PPA ne-fluēto/agramatisko variantu mēdz attīstīties FTD uzvedības variants (bvFTD).

Runas primāra progresējoša apraksija (168).

- RPPA gadījumā ir traucēta runas motorikas plānošana, lūpu, mēles secība un elpošana, kas nepieciešami runas artikulācijai.
- Pacienti runā lēni, artikulāri taustoties. Artikulācija ir izkropļota, aizvieto skaņas, izmanto nevajadzīgas pauzes, mēdz sākt no sākuma, segmentē zilbes un ir grūtības izteikties plaši, gari.
- Līdzīgi kā pie nvPPA – spēja komunicēt ar laiku mazinās līdz pakāpei, kad slimnieks spēj izteikties vienzilbīgi vai attīstās mutisms.
- Valoda pati par sevi RPPA gadījumā nav patoloģijas skarta – runas veidošana izmainīta, bet tā nav afāzija, kas šo formu atšķir no nvPPA.
- RPPA nav dizartrijs.
- Ar laiku vairumam RPPA slimnieku attīstās parkinsonisma pazīmes – bradikinēzija, amīmija, retāk rodas aksiālā rigiditāte, pievienojas citas apraksijas un acsābolu kustību traucējumi.

1.5.3. Diagnostiskie kritēriji

1.5.3.1. Primāras progresējošas afāzijas pamata kritēriji (168)

Iekļaušanas kritēriji (jābūt visiem):

- valodas grūtības;
- šis deficīts ir galvenais cēlonis pavājinātai ikdienas aktivitātei;
- afāzijai jābūt visizteiktākajam no simptomiem slimības sākumposmā.

Izslēgšanas kritēriji (jābūt visiem negatīviem):

- traucējumi ir drīzāk skaidrojami ar citu ne-neirodeģeneratīvu nervu sistēmas vai citas orgānu sistēmas patoloģiju;
- kognitīvie traucējumi ir drīzāk skaidrojami ar psihiatrisku saslimšanu;
- novēro ievērojamus, epizodiskus atmiņas un vizuāli-telpiskās uztveres traucējumus;
- novēro ievērojamus, sākotnējus uzvedības traucējumus.

1.5.3.1.1. Primāras progresējošas afāzijas logopēniskais variants

Klīniskie kritēriji (168).

Jābūt abiem pamata klīniskajiem kritērijiem:

- traucēta viena vārda piemeklēšana spontānās runas vai nosaukšanas laikā;
- iztrūkst gramatikas un izpratnes traucējumi.

Jābūt vismaz 3 no kritērijiem:

- spontānas runas un nosaukšanas laikā (fonētiskās) kļūdas;
- apgrūtināta teikumu vai frāžu atkārtošana;
- saglabāta izpratne par vārda nozīmi un objektu nosaukumiem;
- saglabāta motorā runa.

Radioloģiskie kritēriji (11,168,174)

Papildus klīniskajiem kritērijiem jābūt vienam no diviem:

- dominējoši kreisās mugurējās peri-silvulārās vai parietālās daivas atrofija;
- dominējoši kreisās mugurējās peri-silvulārās vai parietālās daivas hipoperfūzija ar hipometabolismu SPECT un PET izmeklējumos.

1.5.3.1.2. Primāras progresējošas afāzijas semantiskais variants

Klīniskie kritēriji (168).

Jābūt abiem pamata klīniskajiem kritērijiem:

- traucēta konfrontāra nosaukšana;
- traucēta viena vārda izpratne.

Jābūt vismaz 3 no kritērijiem:

- traucēta objektu atpazīšana – pamatā reti sastopamu priekšmetu;
- neliela disleksija vai disgrāfija;
- saglabātas atkārtšanas spējas;
- saglabātas runas producēšanas spējas (gramatika un runas motorika).

Radioloģiskie kritēriji(11,168,174).

Papildus klīniskajiem kritērijiem jābūt vienam no diviem:

- dominējoši priekšējās temporālās daivas atrofija;
- dominējoši priekšējās temporālās daivas hipoperfūzija ar hipometabolismu SPECT un PET izmeklējumos.

1.5.3.1.3. Primāras progresējošas afāzijas ne-fluents/agramatiskais variants

Klīniskie kritēriji (168)

Jābūt vismaz vienam no pamata klīniskajiem kritērijiem:

- negramatiska valodas veidošana;
- runas pastiprināšana, apturēšana ar neiederīgām skaņām un valodas izkropļošana (runas apraksija).

Jābūt vismaz 2 no kritērijiem:

- neizprot sintaktiski sarežģītus teikumus;
- saglabāta izpratne par vārda nozīmi;
- saglabāta izpratne par objektu nosaukumiem.

Radioloģiskie kritēriji

Papildus klīniskajiem kritērijiem jābūt vienam no diviem:

- dominējoši kreisās mugurējās (168,174), apakšējās (11) fronto-insulārās (11,168,174) un premotorās zonas atrofija;
- dominējoši kreisās mugurējās (168,174), apakšējās (11) fronto-insulārās (11,168,174) un premotorās zonas hipoperfūzija ar hipometabolismu SPECT un PET izmeklējumos.

1.5.3.2. Runas primāras progresējošas apraksijas pamata kritēriji

Nedrīkst būt primāras progresējošas afāzijas vai citas neurodeģeneratīvas slimības kritēriji. Pazīmes uzrādītas dilstošā secībā, sākot ar visbiežāk sastopamo izpausmi; pazīmes 1-5 sastopamas visiem PRRA slimniekiem (168):

- kopumā lēns runas ātrums;
- pagarināts intersegmentāls ilgums (starp skaņām, zilbēm, vārdiem un frāzēm, ko mēdz aizpildīt ar uzmācīgām „ēēē” skaņām);
- pagarinoties izteikšanās ilgumam vai palielinoties zilbes/vārda artikulācijas sarežģītībai – pieaug skaņu izkropļošana;
- zilbju segmentācija vārdos ar vairākām zilbēm;
- skaņu izkropļošana;
- zilbju segmentācija frāzēs/teikumos;
- grūtības uzsākt runāt, viltus „starti” un „restarti”;
- pagarināti patskaņu un/vai līdzskaņu segmenti;
- izkropļoto skaņu aizvietošana;
- ar nodomu, lēni sakārtojami, segmentēti un/vai izkropļoti (ieskaitot izkropļoto skaņu aizvietošanu) runas kustību ātrums);
- palielinoties runas ātrumam, pieaug skaņu kropļošana vai kropļotu skaņu aizstāšana;
- kropļotu skaņu papildinājumi (izņemot uzmācīgās „ēēē” skaņas);
- skaņu vai zilbju atkārtošana;
- skaņas prolongēšana (ārpus pagarinātiem segmentiem);
- mainīgs runas ātrums;
- samazinās vārdu skaits, ko izrunā viena elpas vilciena laikā.

1.5.4. Diagnostika

1.5.4.1. Attēldiagnostika

- Strukturāla attēldiagnostikas atradne var būt intakta sindroma izpausmes sākuma stadijā. Vēlāk lielākā daļā gadījumu vērojamas fokālas atrofiskas izmaiņas galvas smadzenēs (168).
- Funkcionālas attēldiagnostikas laikā tipiski verificē samazinātu funkciju, kur CT/MRI uzrāda atrofiju (šīs izmaiņas ir fiksējamās vairākus gadus pirms vēl atrofija kļūst pamanāma strukturālajos radioloģiskajos izmeklējumos) (168).

- PPA variantu un RPPA gadījumā patoloģijas skartie smadzeņu rajoni ir aprakstīti sadaļā 1.5.3. „Diagnostiskie kritēriji” – 109. lpp.

1.5.5. Diferenciālā diagnostika

- *Primāra progresējoša afāzija (168):*
 - lvPPA – iespējamā pamatetioloģija ir AD (50-60% (168,171)) vai FTD; ar mazāku varbūtību – VaD;
 - svPPA – iespējamā pamatetioloģija ir FTD (69-83% (168,171)) vai AD (165);
 - nfvPPA – iespējamā pamatetioloģija ir FTD (52-70% (168,171)) vai AD (25%), ar mazāku varbūtību – VaD, progresējošā supranukleāra paralīze, kortikobazāla deģenerācija (168).
- *Runas primāra progresējoša apraksija* – iespējamā pamatetioloģija ir progresējošā supranukleāra paralīze (38%), ar mazāku varbūtību – VaD, kortikobazāla deģenerācija (168).

1.5.6. Ārstēšana

- Ārstēšana ir uzturoša, dažiem pacientiem var būt efektīva valodas rehabilitācija (168,172).
- Kognitīvi-lingvistiskai ārstēšanai labāk padodas nfvPPA un lvPPA. Lielu lomu spēlē terapijas ilgums (170).
- Sakarā ar holīnerģistu deficītu dažu PPA variantu gadījumā, nākotnē apsverama holīnerģiskās terapijas attīstība lvPPA pacientiem, iespējams arī nfvPPA pacientiem, bet ne svPPA pacientiem (171).

1.5.7. Kopsavilkums

PPA un RPPA nav slimības, bet klīniski sindromi, kas mēdz attīstīties slimniekiem ar neurodeģeneratīvām patoloģijām (168-173)
Riska faktori, patofizioloģija, prognoze un vecums, kurā simptomi izpaužas, ir atkarīgi no pamata etioloģijas (171)
PPA un RPPA ir stingri diagnostiskie klīniskie kritēriji, kas diagnozes apstiprināšanai tiek papildināti ar radioloģiskajiem kritērijiem (168)
Ārstēšana ir uzturoša, reizēm ir efektīva valodas rehabilitācija (168,172)

2. Neurodeģeneratīvo demenču ārstēšanā pielietojamo preparātu raksturojums un darbības mehānismi

2.1. Atmiņas traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti

2.1.1. Donepezili hydrochloridum [175,176-178]

Raksturojums

N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonists.

Darbības mehānisms

Donepezili hydrochloridum ir specifisks acetilholīnesterāzes inhibitors ar reversiblu iedarbību. Acetilholīnestrāze ir dominējošā holīnesterāze galvas smadzenēs. *Donepezili hydrochloridum in vitro* šo enzīmu inhibē vismaz 1000 reižu spēcīgāk nekā butirilholīnesterāzi, kas atrodama galvenokārt ārpus centrālās nervu sistēmas.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 3-4 stundas pēc devas perorālas lietošanas. Koncentrācija plazmā un laukums zem līknes pieaug proporcionāli devai.

Terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 70 stundas. Lietojot atkārtotas devas reizi dienā, pakāpeniski tiek sasniegts vienmērīgs koncentrācijas līmenis plazmā. Aptuvenais vienmērīgās koncentrācijas līmenis tiek sasniegts aptuveni 3 nedēļu laikā kopš terapijas sākuma. Kad tas sasniegts, *Donepezili hydrochloridum* koncentrācija plazmā un attiecīgā farmakodinamiskā aktivitāte dienas laikā paliek gandrīz nemainīga.

Uzturs neietekmē *Donepezili hydrochloridum* absorbciju.

Aptuveni 95% saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Donepezili hydrochloridum no organisma tiek izvadīts ar urīnu neizmainītā veidā, un caur citohroma P450 sistēmu dažādu metabolītu veidā. koncentrācija plazmā samazinās līdz ar eliminācijas pusperiodu, kas ir aptuveni 70 stundas.

Lietošanas indikācijas

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība (175).

2.1.2. Galantamini hydrochloridum [179,176-178]

Raksturojums

Galantamini hydrochloridum ir terciārs alkaloīds, kas pieder parasimpatomimētisko līdzekļu grupai, ar netiešu iedarbību. Tas ir aktīvs atgriezenisks acetilholīnesterāzes inhibitors.

Darbības mehānisms

Galantamini hydrochloridum palielina acetilholīna līmeni centrālajā nervu sistēmā. Papildus atgriezeniskam acetilholīnesterāzes nomākumam, *Galantamini hydrochloridum*, iedarbojoties kā allostērisks ligands, stimulē visbiežāk sastopamos centrālās nervu sistēmas $\alpha 4/\beta 2$ apakštipa nikotīna acetilholīna receptorus. *Galantamini hydrochloridum* palielina postsinaptisko membrānu jutību pret acetilholīnu. Preparāts šķērso hematoencefālisko barjeru, sekmē CNS impulsu vadāmību un pastiprina uzbudinājuma procesus. Tas pastiprina holīnērgiskās sistēmas aktivitāti, kas saistīts ar uzlabotu kognitīvo funkciju.

Lietošanas indikācijas

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība (179).

2.1.3. Memantini hydrochloridum [180,2,27]

Raksturojums

N-metil-D-aspartāta (NMDA) receptoru antagonists.

Darbības mehānisms

Atmiņas zudumu Alcheimera slimības gadījumā izraisa signālu pārvades traucējumi smadzenēs. Smadzenes satur NMDA receptorus, kas ir iesaistīti mācībām un atmiņai svarīgu nervu signālu pārvadē. *Memantini hydrochloridum* bloķē NMDA receptorus, kā rezultātā neurotransmiters glutamāts spēj piesaistīties receptoram, uzlabojot nervu signālu pārvadi un līdz ar to arī atmiņu.

Memantini hydrochloridum ātri uzsūcas cilvēka organismā, tam piemīt absolūta biopieejamība (~100%), maksimālu koncentrāciju sasniedz starp 3-8 stundām. Preparāta mijiedarbība ar uzturu nav novērota.

Aptuveni 45% preparāta asinīs ir saistīti ar plazmas proteīniem. *Memantini hydrochloridum* tiek izvadīts caur nierēm.

Lietošanas indikācijas

Vidēji smaga un smaga Alcheimera slimība (180).

2.1.4. Rivastigminum [181,2,16,176-178]

Raksturojums

Rivastigminum ir acetil- un butirilholīnesterāzes inhibītors.

Darbības mehānisms

Veicina holīnērgīstku transmisiju, palēninot acetilholīna degradāciju. Preparāts saistās ar mērķa enzīmu acetilholīnēsterāzi (AChE), radot kompleksu, kas šo enzīmu inaktivē. Veseliem jauniem indivīdiem 3 mg *Rivastigminum* deva samazina AChE aktivitāti likvorā par 40% pirmo 1,5 h laikā pēc ieņemšanas. Enzīma aktivitāte atgriežas izejas stāvokli 9 h laikā pēc maksimālā inaktivācijas efekta sasniegšanas. Alzheimerā slimības pacientiem *Rivastigminum* izraisītā AChE inaktivācija likvorā ir devas atkarīga (līdz 6 mg divas reizes dienā, augstākās devas tiek pētītas). Butirilholīnesterāzes dezaktivācija Alzheimerā slimības pacientiem, kas saņem *Rivastigminum*, ir līdzīga kā AChE gadījumā.

Rivastigminum uzsūcas ātri un pilnībā. Maksimālā plazmas koncentrācija sasniegta aptuveni stundas laikā. Nozīmējot preparātu ēšanas laikā, tā maksimālās koncentrācijas sasniegšana asinīs tiek sasniegta 90 min. vēlāk.

Aptuveni 40% preparāta asinīs ir saistīti ar plazmas proteīniem. *Rivastigminum* viegli šķērso hematoencefālo barjeru. Medikaments ātri metabolizējas, pusizvades periods ir aptuveni 1 stunda.

Preparāts neizvadās tīrā veidā, lielākā daļa tā metabolītu ekskretējas caur nierēm., mazāk kā 1% no nozīmētās devas izdalās ar fēcēm. Alzheimerā pacientiem *Rivastigminum* akumulāciju nenovēro.

Lietošanas indikācijas

Viegla un vidēji smaga Alzheimerā slimība (181).

2.2. Neiropsihiatrisko traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti

2.2.1. Citalopramum [182,30]

Raksturojums

Selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

Darbības mehānisms

Citalopramum inhibē CNS neurotransmitera serotonīna 5-HT atpakaļsaistīšanos.

Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta vidēji pēc 4 (1-7) stundām. Absorbēšana nav atkarīga no ēdiena uzņemšanas. Perorālā biopieejamība ir aptuveni 80 %.

Plazmas olbaltumvielu saistīšanās ar *Citalopramum* un tā metabolītiem ir zem 80 %.

Citalopramum metabolizējas par demetilcitaloprāmu, didemetilcitaloprāmu, citaloprām-Noksīdu un dezaminētu propionskābes atvasinājumu. Propionskābes atvasinājums ir farmakoloģiski neaktīvs. Demetilcitaloprāms, didemetilcitaloprāms un citaloprām-N-oksīds ir selektīvi serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori, bet vājāki par pašu *Citalopramum*.

Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1 ½ diena. Pēc perorālas lietošanas plazmas klīrenss ir aptuveni 0,3 – 0,4 l/min. *Citalopramum* galvenokārt tiek izvadīts caur aknām (85 %), bet arī daļēji (15 %) caur nierēm. 12-13 % medikaments izdalās ar urīnu neizmainītā veidā. Aknu klīrenss ir aptuveni 0,3 l/min, nieru klīrenss ir 0,05 – 0,08 l/min. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta pēc 1-2 nedēļām. Starp plazmas nemainīgo koncentrāciju un ievadīto devu pastāv lineāra sakarība. Vidējā koncentrācija plazmā 300 nmol/l tiek sasniegta, lietojot 40 mg dienā. Nav skaidras sakarības starp *Citalopramum* plazmas koncentrāciju un blakusparādībām.

Gados vecāki pacientiem (vecāki par 65 gadiem), sakarā ar palēnināto metabolismu, tika atklāts ilgāks eliminācijas pusperiods un zemāki klīrensa rādītāji.

Lietošanas indikācijas

Depresija un panikas traucējumi ar vai bez agorafobiju (182).

2.2.2. Fluoxetinum [183,184]

Raksturojums

Selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

Darbības mehānisms

Fluoxetinum darbības pamatā ir spēja kavēt CNS neurotransmitera serotonīna (5HT) atpakaļsaistīšanu neironu sinapsēs. Selektīvi bloķējot presinaptisko neironu serotonīna (5-HT) atpakaļsaistīšanas sūkņus, *Fluoxetinum* veicina endogēnā serotonīna molekulu uzkrāšanos nervu sinapsēs, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotsisku iedarbību.

Perorāli ieņemts *Fluoxetinum* labi absorbējas no kuņģa-zarnu trakta. Uzturs vielas biopieejamību neietekmē. Pēc perorālas lietošanas maksimālā aktīvās vielas koncentrācija plazmā parasti iestājas pēc 6 līdz 8 stundām.

Fluoxetinum ievērojami saistās ar plazmas proteīniem (aptuveni 95 % vielas). Stabila vielas koncentrācija plazmā iestājas pēc vairākas nedēļas ilgas preparāta lietošanas. Pēc ilgstošas preparāta lietošanas vielas koncentrācija plazmā stabilas koncentrācijas apstākļos ir līdzīga tai, ko novēro pēc 4 līdz 5 nedēļas ilgas preparāta lietošanas.

Fluoxetinum metabolisms galvenokārt notiek aknās. *Fluoxetinum* eliminācijas pusperiods ilgst 4 līdz 6 dienas. Ekskrēcija galvenokārt (aptuveni 60 % vielas) notiek caur nierēm.

Lietošanas indikācijas

Depresijas epizodes, obsesīvi-kompulsīvi traucējumi, *bulimia nervosa*: *Fluoxetinum* ir indicēts kā psihoterapijas palīg līdzeklis, lai samazinātu pārēšanās un paša izraisītas vemšanas gadījumu biežumu (183).

2.2.3. Fluvoxamini maleas [185,184]

Raksturojums

Selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

Darbības mehānisms

Fluvoxamini maleas darbības pamatā ir spēja kavēt CNS neurotransmitera serotonīna (5HT) atpakaļsaistīšanu neironu sinapsēs. Selektīvi bloķējot presinaptisko neironu serotonīna (5-HT) atpakaļsaistīšanas sūkņus, *Fluvoxamini maleas* veicina endogēnā serotonīna molekulu uzkrāšanos nervu sinapsēs, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotsisku iedarbību.

Pēc iekšķīgas lietošanas *Fluvoxamini maleas* uzsūcas pilnībā. Vidējā absolūtā biopieejamība ir 53% pirmā loka metabolisma rezultātā. Maksimālā koncentrācija plazmā iestājas pēc 3 līdz 8 stundām pēc devas lietošanas. Vienlaicīga pārtikas uzņemšana neietekmē *Fluvoxamini maleas* farmakokinētiku.

In vitro tā saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 80%. *Fluvoxamini maleas* pakļauts ekstensīvam metabolismam aknās. Veidojas ne mazāk kā deviņi vielmaiņas produkti, kas tiek izvadīti caur nierēm.

Vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 13-15 stundas pēc vienreizējas devas lietošanas, un nedaudz garāks (17-22 stundas) atkārtotu devu ievadīšanas laikā, kad līdzsvara koncentrācija parasti tiek sasniegta 10-14 dienās.

Lietošanas indikācijas

Depresijas epizodes, obsesīvi-kompulsīvi traucējumi (185).

2.2.4. Olanzapinum [186,187-189]

Raksturojums

Atipiskais antipsihotisks līdzeklis.

Darbības mehānisms

Olanzapinum darbības mehānisms nav precīzi zināms. Pastāv uzskats, ka *Olanzapinum* labvēlīgā ietekme ir saistīta ar tā spēju bloķēt serotonīna un dopamīna receptorus, normalizējot smadzeņu darbību un mazinot šizofrēnijas un bipolāru traucējumu simptomus.

Pēc iekšķīgas lietošanas *Olanzapinum* labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 5 līdz 8 stundu laikā. Uzturs neietekmē uzsūkšanos.

Absolūtā perorālā biopieejamība, salīdzinot ar intravenozu lietošanu, nav noteikta. Ap 93% cirkulējošā preparāta saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Olanzapinum metabolizējas aknās. Preparāts tiek ekskretēts caur nierēm. Veseliem gados vecākiem cilvēkiem (no 65 gadu vecuma), salīdzinot ar jaunākiem indivīdiem, konstatēts pagarināts vidējais eliminācijas pusperiods (51,8 stundas pretstatā 33,8 stundām) un samazināts klīrenss (17,5 l/h pretstatā 18,2 l/h).

Lietošanas indikācijas

Šizofrēnija, bipolāri traucējumi, vidēji smagas līdz smagas mānijas epizodes (186).

2.2.5. Sertralinum [190,184]

Raksturojums

Selektīvs serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

Darbības mehānisms

Sertralinum darbības pamatā ir spēja kavēt CNS neurotransmitera serotonīna (5HT) atpakaļsaistīšanu neironu sinapsēs. Selektīvi bloķējot presinaptisko neironu serotonīna (5-HT) atpakaļsaistīšanas sūkņus, *Sertralinum* veicina endogēnā serotonīna molekulu uzkrāšanos nervu sinapsēs, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotsisku iedarbību.

Cilvēkam, 14 dienas lietojot no 50 mg līdz 200 mg lielu devu vienu reizi dienā, *Sertralinum* maksimālā koncentrācija plazmā rodas 4,5–8,4 stundas pēc ikdienas devas ieņemšanas.

Sertralinum tablešu biopieejamību uzturs praktiski neietekmē. Ap 98% cirkulējošā preparāta saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Sertralinum ir izteikts pirmā loka metabolisms aknās, un tā eliminācijas pusperiods ir aptuveni 26 stundas (no 22 līdz 36 stundām). Atbilstoši galīgās eliminācijas pusperiodam, pēc vienas nedēļas ilgas lietošanas reizi dienā zāļu koncentrācija plazmā palielinās aptuveni divas reizes un sasniedz stabilu koncentrācijas līmeni.

Lietošanas indikācijas

Depresija un depresijas recidīvs, sociālā fobija, posttraumatiskā stresa sindroms, panikas lēkmes, obsesīvi-kompulsīvi traucējumi (pieaugušiem, kā arī bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem) (190).

2.2.6. Trazodoni hydrochloridum [191,188]

Raksturojums

Psihoanaleptiskais līdzeklis, antidepresants, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitors.

Darbības mehānisms

Trazodoni hydrochloridum darbības pamatā ir spēja kavēt CNS neurotransmitera serotonīna (5HT) atpakaļsaistīšanu neironu sinapsēs. Bloķējot presinaptisko neironu serotonīna (5-HT) atpakaļsaistīšanas sūkņus, *Trazodoni hydrochloridum* veicina endogēnā serotonīna molekulu uzkrāšanos nervu sinapsēs, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotsisku iedarbību.

Pēc vienreizējas perorālas 75 mg vai 150 mg lielas ilgstošas darbības *Trazodoni hydrochloridum* zāļu formas ieņemšanas maksimālā aktīvās vielas koncentrācija plazmā parasti sasniegta pēc 4 stundām. Pusperiods ilgst aptuveni 12 stundas.

In vitro veiktos pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām ir pierādīts, ka *Trazodoni hydrochloridum* galvenokārt metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4).

Lietošanas indikācijas

Dažādas etioloģijas depresija ar nemieru vai bez tā un miega traucējumiem (191).

2.2.7. Quetiapinum [192,188]

Raksturojums

Atipiskais antipsihotisks līdzeklis.

Darbības mehānisms

Quetiapinum raksturīga afinitāte pret smadzeņu serotonīna (5HT₂) receptoriem un dopamīna (D₁ un D₂) receptoriem, panākot spēcīgu antidepresīvu, anksiolītisku un antineirotisku iedarbību.

Pēc perorālas lietošanas *Quetiapinum* labi uzsūcas un plaši metabolizējas. *Quetiapinum* biopieejamību būtiski neietekmē lietošana ēšanas laikā. Aptuveni 83% *Quetiapinum* saistās ar plazmas olbaltumiem.

Quetiapinum tiek plaši metabolizēts aknās. Ap 73% medikamenta izdalās ar urīnu un 21% ar izkārnījumiem. *Quetiapinum* eliminācijas pusperiods ir aptuveni 7 stundas.

Lietošanas indikācijas

Šizofrēnija, bipolāri traucējumi – vidēji smagas un smagas mānijas lēkmes bipolāru traucējumu gadījumā; depresijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā; recidīvu profilakse bipolāru traucējumu gadījumā, kad mānijas vai depresijas epizodes pakļaujas *Quetiapinum* terapijai (192).

2.3. Parkinsonisma simptomu ārstēšanā pielietojamie preparāti

2.3.1. Levodopum [193]

Raksturojums

Levodopum ir dopamīna prekursors, kas šķērso hematoencefalisko barjeru un atvieglo slimības simptomus.

Darbības mehānisms

Parkinsonisma slimības simptomi saistīti ar dopamīna izsīkumu iekš *corpus striatum*. Dopamīns nešķērso hematoencefālisko barjeru (HEB). *Levodopum* ir dopamīna biosintēzes starpnieks, kas tiek lietots, lai palielinātu dopamīna līmeni. Šķērsojot HEB un nokļūstot centrālā nervu sistēmā, tas metabolizējas par dopamīnu. Pēc ieņemšanas *Levodopum* ātri dekarboksilējas par dopamīnu ekstracerebrālos un cerebrālos audos, tādēļ lielākā daļa ieņemtās *Levodopum* nav pieejama bazāliem ganglijiem un perifēri veidojies dopamīns rada nevēlamas blakusparādības. Šī iemesla dēļ medikamentam tiek pievienots perifērs dekarboksilāzes inhibitors.

Standarta tablešu uzsūkšanās notiek tievo zarnu augšējā daļā, bet pagarinātās formas *Levodopum* uzsūcas kuņģī.

Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta pēc 1 stundas, lietojot standarta tabletes un pēc 3 stundām – lietojot prolongēto *Levodopum* formu. Ēdiens samazina *Levodopum* uzsūkšanās ātrumu un apjomu, tāpēc rekomendē lietot 30-60 minūtes pirms ēšanas.

Levodopum absolūtā biopieejamība, nozīmējot to vienlaicīgi ar perifēro dekarboksilāzes inhibitoru, ir 98% līmenī (robežās no 74-112%).

Eliminācijas pusperiods ir 1,5 stundas. Gados vecākiem indivīdiem eliminācija var pagarināties par 15%.

Lietošanas indikācijas

Parkinsona slimība (193).

2.4. Miega traucējumu ārstēšanā pielietojamie preparāti

2.4.1. Melatoninum [194]

Raksturojums

Pieder pie psiholeptiķu grupas, rekomendē kā monoterapiju pacientiem ar miega traucējumiem pēc 55 gadu vecuma.

Darbības mehānisms

Melatoninum ir cilvēka organismā sastopams hormons, ko producē hipofīze. Tas ir iekļauts miega ciklā, iedarbojas uz šūnām smadzenēs, radot vēlmi iet gulēt. Normā izdalās iestājoties tumsai, sasniedzot savu maksimumu nakts vidū. Vecāka gadagājuma cilvēkiem izdalās mazāk melatonīna, kas rada bezmiegu.

Melatoninum tabletes palielina hormona līmeni plazmā lēni, pēc vairākām stundām, tādējādi atdarinot dabisko melatonīna ciklu organismā.

Lietošanas indikācijas

Primāra insomnija (194)

2.4.2. Trazodoni hydrochloridum [191,188]

Skatīt punktu 2.2.6. (120. lpp.)

Literatūras saraksts

1. Sobi S., Hort J., Erkinjuntti T., Fladby T., Gainotti G., et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European Journal of Neurology*, 2012; 19: 1159-79.
2. Hort J., O'Brien J.T., Gainotti G., Pirtila T., Popescu B.O., Rektorova I., et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 2010; 17: 1236-48.
3. Rizzi L., Rosset I., Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Research International*, Vol.2014; Article ID 908915, 8 lpp.
4. <http://www.alzheimers.net/resources/alzheimers-statistics/>
5. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 3. 2016; 39-45.
6. Ozbabalik D., Arslantas D and Elmaci N.T. The Epidemiology of Vascular Dementia, *Geriatrics*, Chapter 3. 2012; 41-47.
7. Fiest K.M., Roberts J.I., Maxwell C.J., Hogan D.B., Smith E.E., et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, 2016 Apr; 43 Suppl 1: S51-82.
8. Hogan D.B., Fiest K.M., Roberts J.I., Maxwell C.J., Dykeman J., Pringsheim T., et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systemic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43: S83-S95.
9. Hogan D.B., Jette N., Fiest K.M., Roberts J.I., Pearson D., Smith E.E., et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systemic Review. *Can J Neurol Sci*, 2016; 43: S96-S109.
10. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *British Medical Journal*. 2013 Aug 6; 347: f4827.
11. Bisenius S., Mueller K., Diehl Schmid J., Fassbender K., et al. Predicting primary progressive aphasia with support vector machine approaches in structural MRI data. *Neuroimage Clin*. 2017; 14: 34-343.
12. http://www.csb.gov.lv/sites/default/files/nr_11_demografija_2016_16_00_lv_en.pdf
13. <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistika-un-petijumi/statistika/veselibas-aprupes-statistika1/get/nid/1>
14. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition. 2016; 1-3.
15. Dharmarajan T.S., Gunturu S.G. Alzheimer's Disease: A Healthcare Burden of Epidemic Proportion. *American Health & Drug Benefits*, Jan 2009; Vol 2: 39-47.
16. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 4. 2016; 47-68.
17. 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. *European Journal of Neurology*, 2012; 19: 1487-511.
18. <http://emedicine.medscape.com/article/1134817-overview#a3>

19. Park K.W., Kim H.S., Cheon S.M., Cha J.K., Kim S.H., Kim J.W. Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles. *J Clon Neurol*, 2011; 7: 19-24.
20. Scharre D.W., Chang S.I., Nagaraja H.N., Park A., Adeli A., et al. Paired Studies Comparing Clinical Profiles of Lewy Body Dementia with Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016; 54: 995-1004.
21. Breitve M.H., Hynninen M.J., Bronnick K., Chwiszczuk L.J. et al. A longitudinal study of anxiety and cognitive decline in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2016; 8:3, 6 pages.
22. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 2. 2016; 5-37.
23. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114193/Alzheimer-dementia#General-Information>
24. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 22. 2016; 212-7.
25. Pizzi S.D., Franciotti R., Taylor J.P., Esposito R., Tartaro A., et al. Structural connectivity is differently altered in dementia with Lewy body and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, Nov 2015; Vol.7: Article 208, 11 pages.
26. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 20. 2016; 200-4.
27. Schmidt R., Hofer E., Bouwman F.H., 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. *European Journal of Neurology*, 2015; 22: 889-98.
28. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 18. 2016; 181-5.
29. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 14. 2016; 145-55.
30. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease and Dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 24. 2016; 226-34.
31. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 2011 Sept; 42(9): 2672-713.
32. Moorhouse P., Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurology*, 2008 Mar; 7(3): 246-55.
33. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 6. 2016; 80-90.
34. Dichgans M., Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke*, 2012 Nov; 43 (11): 3137-46.
35. Rincon F., Wright C.B. Vascular cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*, 2013 Feb; 26 (1): 29-36.
36. Thal D.R., Grinberg L.T., Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to development of dementia in the elderly brain. *Experimental Gerontology*, 2012 Nov; 47(11): 816-24.

37. Federico A., Di Donato I., Bianchi S., Di Palma C., Taglia I., Dotti M.T. Hereditary cerebral small vessel diseases: a review. *Journal of the Neurological Sciences*, 2012 Nov 15; 322 (1-2): 25-30.
38. Korczyn A.D., Vakhapova V., Grinberg L.T. Vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 2012 Nov 15; 322 (1-2): 2-10.
39. Wright C.B. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. (2016); UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vascular-dementia>
40. Prof. Craig S. Atwood. *Geriatrics*. Chapter 3. 2012; 41-50.
41. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*, 2012 May; 42(5): 484-91.
42. Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., May H.T., Bair T.L., Anderson J.L., et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*, 2010 Apr; 7(4): 433-37.
43. Helmer C., Stengel B., Matzger M., Froissart M., Massy Z.A., Tzourio C., Berr C., Dartigues J.F. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology*, 2011 Dec; 77(23): 2043-51.
44. McIlroy S.P., Dynan K.B., Lawson J.T., Patterson C.C., Passmore A.P. Moderately elevated plasma homocysteine methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*, 2002 Oct; 33(10): 2043-51.
45. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., Brun A., Hofman A. et al, Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 1993 Feb; 43 (2): 250-60.
46. Ingles J.L., Wentzel C., Fisk J.D., Rockwood K. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. *Stroke*, 2002 Aug; 33(8): 1999-2002.
47. Solrizzi V., Panza F., Colacicco A.M., D'Introno A., Capurso C., Torres F., et al, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 2004 Nov 23; 63(10): 1882-91.
48. Hebert R., Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology*, 1995; 14(5): 240-57.
49. Melkas S., Oksala N.K., Jokinen H., Pohjasvaara T., Vataja R., Oksala A., et al, Poststroke dementia predicts poor survival in long-term follow-up: influence of prestroke cognitive decline and previous stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2009; 80(8): 865-97.
50. Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C., Hachinski V., Hogan D.B., et al, Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology*, 2001; 57(4): 714-16.
51. Staekenborg S.S., van der Flier W.M., van Straaten E.C., Lane R., Barkhof F., Scheltens P. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke*, 2008; 39(2): 317-22.
52. Fischer P., Gatterer G., Marterer A., Simanyi M., Danielczyk W. Course characteristics in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1990; 81(6): 551-53.

53. Staekenborg S.S., Su T., van Straaten E.C., Lane R., Scheltens P., Barkhof F., van der Flier W.M. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia: differences between small- and large- vessel disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2010; 81(5): 547-51.
54. Jokinen H., Kalska H., Manntyla R., Pohjasvaara T., Ylikoski R., Hietanen M., Salonen O., Kaste M., Erkinjuntti T. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2006; 77(1): 28-33.
55. Hachinski V., Iadecola C., Petersen R.C., Breteler M.M., Nyenhuis D.L., et al, National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006 Sep; 37(9): 2220-41.
56. Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Systemic Review*, 2004; (1): CD004395.
57. Craig D., Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Systemic Review*, 2006 Jan 25; (1): CD004746.
58. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 115874, Vascular cognitive impairment; [updated 2016 May 16, cited 22 Apr, 2017].
59. De Rango P., Caso V., Leys D., Paciaroni M., Lenti M., Cao P. The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance: a systematic review. *Stroke*, 2008 Nov; 39(11): 3116-27.
60. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015 Nov; 63(11): 2227-46.
61. Olazaran J., Reisberg B., Clare L., Cruz I., Pena- Casanova J., et al, Nonpharmacologic therapies in Alzheimer's disease: a systemic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010; 30(2): 161-78.
62. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease and Dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 5. 2016; 70-79.
63. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015 Oct 24; 386(10004):1683-97.
64. Mayo MC, Bordelon Y. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol*. 2014 Apr; 34(2):182-8.
65. Blanc F., Colloby S.J., Cretin B., de Sousa P.L., Demuynck C., O'Brien J.T., et al. Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2016; 8:31, 11 pages.
66. Hing Tang EY, Burn D et al. Dementia with Lewy bodies: The emerging role of primary care, *European Journal of General Practice*, 22:1, 53-57, DOI:10.3109/ 13814788.2015.1101061.
67. McKeith et al. Dementia with Lewy bodies; *Lancet Neurol*. 2004 Jan; 3(1):19-28.
68. Hogan DB, Fiest KM et al. The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016 Apr; 43 Suppl 1:S83-95. doi: 10.1017/cjn.2016.2.

69. Savica R et al. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol.* 2013 Nov;70(11):1396-402. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.3579.
70. Mayo MC, Bordelon Y. Dementia with Lewy Bodies. *Semin Neurol* 2014;34:182–188.
71. Clark LN et al. Association of glucocerebrosidase mutations with dementia with lewy bodies. *Arch Neurol.* 2009 May;66(5):578-83. doi: 10.1001/archneurol.2009.54.
72. Shiener T et al. High Frequency of GBA Gene Mutations in Dementia With Lewy Bodies Among Ashkenazi Jews. *JAMA Neurol.* 2016 Dec 1;73(12):1448-1453. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1593.
73. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician.* 2006 Apr 1;73(7):1223-9.
74. Galvin JE, Beve BF, Duda JE et al. Current Issues in Lewy Body Dementia. Diagnosis, Treatment and Research. Lewy Body Dementia Association, 2012.
75. Stubendorff K et al. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PLoS One.* 2012;7(10):e45451. doi: 10.1371/journal.pone.0045451. Epub 2012 Oct 1.
76. Jellinger KA et al. Predictors of survival in dementia with lewy bodies and Parkinson dementia. *Neurodegener Dis.* 2007;4(6):428-30. Epub 2007 Oct 9.
77. Graff-Radford J et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. *Brain.* 2012 Aug;135(Pt 8):2470-7. doi: 10.1093/brain/aws173. Epub 2012 Jul 18.
78. Ferman TJ, Boeve BF. Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin.* 2007 Aug;25(3):741-60, vii full-text
79. Mollenhauer B et al. α -Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2011 Mar;10(3):230-40. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70014-X.
80. Ferman TJ et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):181-7.
81. Galvin JE, Malcom H. Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Neurology.* 2007 May 29;68(22):1895-901.
82. Weiner MF et al. Can alzheimer's disease and dementias with Lewy bodies be distinguished clinically? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003 Dec;16(4):245-50.
83. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1863-72, correction can be found in *Neurology* 2005 Dec 27;65(12):1992, commentary can be found in *Neurology* 2006 May 9;66(9):1455
84. Ferman TJ, Smith GE et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol.* 2006 Dec;20(4):623-36.
85. Luzny J, Ivanova K. DatSCAN In Differential Diagnostics of Lewy Body Disease. *Arch Iran Med.* 2016; 19(6): 449 – 452.

86. Ferman TJ et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol.* 2006 Dec;20(4):623-36.
87. Miyasaki JM et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):996-1002.
88. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/file.php?id=253017&src=description>
89. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
90. WederND, AzizR, WilkinsK, TampiRR. Frontotemporal dementias: a review. *Annals of General Psychiatry.* 2007 Jun 12; 6:15.
91. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. *A practical guide for clinicians.* 2nd edition, Chapter 8. 2016; 100-110.
92. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology.* 2008 Nov 4;71(19):1496-9.
93. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Forstl H, Kurz A, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of neurology.* 2005 Jun;62(6):925-30.
94. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology.* 2002 Jun 11;58(11):1615-21.
95. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Jooose M, de Koning I, Pijnenburg Y, de Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, Niermeijer MF, Verheij F, Kremer HP, Scheltens P, van Duijn CM, Heutink P, van Swieten JC. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain.* 2003 Sep;126(Pt 9):2016-22.
96. Suzee E Lee, Bruce L Miller (2016). Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. Seven T DeKosky, MD, FAAN, FACP, FANA (Ed), UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-epidemiology-pathology-and-pathogenesis> (Accessed on April 25, 2017).
97. Kopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology.* 1990 Feb;40(2):251-6.
98. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathologica.* 2007 Jul;114(1):31-8.
99. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica.* 2012 Sep;124(3):353-72.
100. Hirokawa N, Funakoshi T, Sato-Harada R, Kanai Y. Selective stabilization of tau in axons and microtubule-associated protein 2C in cell bodies and dendrites contributes to polarized localization of cytoskeletal proteins in mature neurons. *The Journal of Cell Biology.* 1996 Feb;132(4):667-79.

101. Sato-Harada R, Okabe S, Umeyama T, Kanai Y, Hirokawa N. Microtubule-associated proteins regulate microtubule function as the track for intracellular membrane organelle transports. *Cell Struct Funct*. 1996 Oct;21(5):283-95.
102. Zhukareva V, Mann D, Pickering-Brown S, Uryu K, Shuck T, Shah K, Grossman M, Miller BL, Hulette CM, Feinstein SC, Trojanowski JQ, Lee VM. Sporadic Pick's disease: a tauopathy characterized by a spectrum of pathological tau isoforms in gray and white matter. *Annals of Neurology*. 2002 Jun;51(6):730-9.
103. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical Biophysical Research Communications*. 2006 Dec;351(3):602-11.
104. Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, Holm IE, Troost D, Hatanpaa KJ, Foong C, White CL 3rd, Schneider JA, Kretzschmar HA, Carter D, Taylor-Reinwald L, Paulsmeyer K, Strider J, Gitcho M, Goate AM, Morris JC, Mishra M, Kwong LK, Stieber A, Xu Y, Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM, Mackenzie IR. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *American Journal of Pathology*. 2007 Jul;171(1):227-40.
105. Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IR, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathologica*. 2007 May;113(5):521-33.
106. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DM, Lee VM. A harmonized classification system for FTLTDP pathology. *Acta Neuropathologica*. 2011 Jul;122(1):111-3.
107. Mori K, Weng SM, Arzberger T, May S, Rentzsch K, Kremmer E, Schmid B, Kretzschmar HA, Cruts M, Van Broeckhoven C, Haass C, Edbauer D. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLTDP/ALS. *Science*. 2013 Mar 15;339(6125):1335-8.
108. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, Lomen-Hoerth C, Wilhelmsen KC, Lee VM, Grossman M, Miller BL. Comparison of family histories in FTLTDP subtypes and related tauopathies. 2005 Dec 13;65(11):1817-9.
109. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, de Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, Niermeijer MF, Verheij F, Kremer HP, Scheltens P, van Duijn CM, Heutink P, van Swieten JC. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2016-22.
110. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2012 Sep;124(3):353-72.
111. Blitterswijk M, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Ghidoni R, Benussi L, Finger E, Hsiung GY, Kelley BJ, Murray ME, Rutherford NJ, Brown PE, Ravenscroft T, Mullen B, Ash PE, Bieniek KF, Hatanpaa KJ, Karydas A, Wood

- EM, Coppola G, Bigio EH, Lippa C, Strong MJ, Beach TG, Knopman DS, Huey ED, Mesulam M, Bird T, White CL 3rd, Kertesz A, Geschwind DH, Van Deerlin VM, Petersen RC, Binetti G, Miller BL, Petrucelli L, Wszolek ZK, Boylan KB, Graff-Radford NR, Mackenzie IR, Boeve BF, Dickson DW, Rademakers R. C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. *Neurology*. 2013 Oct 8;81(15):1332-41.
112. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, Azmani A, Masdjedi R, de Koning I, Maat-Kievit JA, Anar B, Donker Kaat L, Breedveld GJ, Dooijes D, Rozemuller JM, Bronner IF, Rizzu P, van Swieten JC. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008 Oct;71(16):1220-6.
113. He Z, Bateman A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *Journal of Molecular Medicine (Berl)*. 2003 Oct;81(10):600-12.
114. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AM, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*. 2008 Mar;131(Pt 3):721-31.
115. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011 Oct 20;72(2):245-56.
116. Sha SJ, Takada LT, Rankin KP, Yokoyama JS, Rutherford NJ, Fong JC, Khan B, Karydas A, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Pribadi M, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Lee SE, Seeley W, Miller BL, Boxer AL. Frontotemporal dementia due to C9ORF72 mutations: clinical and imaging features. *Neurology*. 2012 Sep;79(10):1002-11.
117. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, Forman MS, Miller CA, Trojanowski JQ, Kramer JH, Miller BL. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):719-25.
118. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):349-54.
119. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, Chute DJ, Roberson ED, Pace-Savitsky C, Neumann M, Chow TW, Rosen HJ, Forstl H, Kurz A, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Archives of neurology*. 2005 Jun;62(6):925-30.
120. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2612-25.
121. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, Miller BL. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2945-56.
122. f32-Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Rankin K, Lee SS, Matthews BR, Miller BL. Binge eating is associated with right orbitofrontal-

- insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2007 Oct;69(14):1424-33.
123. Whitwell JL, Sampson EL, Loy CT, Warren JE, Rossor MN, Fox NC, Warren JD. VBM signatures of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):207-13.
 124. Piguet O, Petersén A, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, Halliday GM. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *Annals of neurology*. 2011 Feb; 69(2): 312–319.
 125. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005; Nov;128(Pt 11):2612-25.
 126. Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W, Kramer JH, Reed BR, Cummings JL, Boone K, Ellis W, Miller C, Miller BL. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*. 2002 Jun 11;58(11):1608-15.
 127. Perri R, Koch G, Carlesimo GA, Serra L, Fadda L, Pasqualetti P, Pettenati C, Caltagirone C. Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia-- a very brief battery for cognitive and behavioural distinction. *Journal of Neurology*. 2005 Oct;252(10):1238-44.
 128. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001 Jun;103(6):367-78.
 129. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):178-86.
 130. Frontotemporal dementia. In DynaMed Plus [database online] EBSCO Information Services. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T113673/Frontotemporal-dementia>. Updated December 27, 2016. Accessed on April 23.
 131. Shany-Ur T, Poorzand P, Grossman SN, Growdon ME, Jang JY, Ketelle RS, Miller BL, Rankin KP Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: lies, sarcasm, and theory of mind. *Cortex*. 2012 Nov;48(10):1329-41.
 132. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
 133. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, Knopman D, Kertesz A, Mesulam M, Salmon DP, Galasko D, Chow TW, Decarli C, Hillis A, Josephs K, Kramer JH, Weintraub S, Grossman M, Gorno-Tempini ML, Miller BM. Diagnostic criteria for the behavioral variant of

- frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2007 Oct-Dec;21(4): S14-8.
134. Whitwell JL, Jack CR Jr, Senjem ML, Josephs KA. Patterns of atrophy in pathologically confirmed FTLN with and without motor neuron degeneration. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):102-4.
 135. Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*. 2008 Feb;65(2):249-55.
 136. Boccardi M, Sabattoli F, Laakso MP, Testa C, Rossi R, Beltramello A, Soininen H, Frisoni GB Frontotemporal dementia as a neural system disease. *Neurobiology of Aging*. 2005 Jan;26(1):37-44.
 137. Suzee E Lee, Bruce L Miller (2016). Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. Seven T DeKosky, MD, FAAN, FACP, FANA (Ed), UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-clinical-features-and-diagnosis> (Accessed on April 25, 2017).
 138. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
 139. Read SL, Miller BL, Mena I, Kim R, Itabashi H, Darby A. SPECT in dementia: clinical and pathological correlation. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1995 Nov;43(11):1243-7.
 140. Catafau A. Brain SPECT in clinical practice. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001 Feb;42(2):259-71.
 141. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL, Mayeux R, Miller BL, Boeve BF. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2011 Feb 1;76(5):475-83.
 142. Suzee E Lee, Bruce L Miller (2016). Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. Seven T DeKosky, MD, FAAN, FACP, FANA (Ed), UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-treatment> (Accessed on April 25, 2017).
 143. Bei Hu, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, Caselli RJ, Graff-Radford N, Mendez MF, Miller BL, Boxer AL. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *American Journal Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2010 Mar;25(2):128-33.
 144. 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(1):13-9.
 145. 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 Apr;172(4):400-8.
146. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2004;17(4):355-9.
 147. Mendez MF Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*. 2009; 24:168-78.
 148. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *American Journal Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2002 Sep-Oct;17(5):267-72.
 149. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *American Journal Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2003 Jul-Aug;18(4):205-14.
 150. Fellgiebel A, Müller MJ, Hiemke C, Bartenstein P, Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. Fellgiebel A, Müller MJ, Hiemke C, Bartenstein P, Schreckenberger M. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2007;8(2):123-6.
 151. Kerssens CJ, Pijnenburg YA. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*. 2008 Feb;15(2):111-2.
 152. Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003 Jan;18(1):67-72.
 153. Czarnecki K, Kumar N, Josephs KA. Parkinsonism and tardive antecollis in frontotemporal dementia--increased sensitivity to newer antipsychotics? *European Journal of Neurology*. 2008 Feb;15(2):199-201.
 154. Goforth HW, Konopka L, Primeau M, Ruth A, O'Donnell K, Patel R, Poprawski T, Shirazi P, Rao M. Quantitative electroencephalography in frontotemporal dementia with methylphenidate response: a case study. *Clinical EEG Neuroscience*. 2004 Apr;35(2):108-11.
 155. Huey ED, Garcia C, Wassermann EM, Tierney MC, Grafman J. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008 Dec;69(12):1981-2.
 156. Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, Mehta MA, Nestor PJ, Clark L, Sahakian BJ. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Mar;31(3):651-8.
 157. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;25(2):178-85.
 158. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007 Jan;15(1):84-7.

159. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs and Aging*. 2004;21(14):931-7.
160. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, Michel BF, Couratier P, Thomas-Antérion C, Verpillat P, Gabelle A, Golfier V, Cerato E, Lacomblez L, French research network on Frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;23(4):749-59.
161. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, Mendez M, Kerwin D, Lerner A, Wu CK, Koestler M, Shapira J, Sullivan K, Klepac K, Lipowski K, Ullah J, Fields S, Kramer JH, Merrilees J, Neuhaus J, Mesulam MM, Miller BL. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2013 Feb;12(2):149-56.
162. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Effects of selegiline on fronto-temporal dementia: a neuropsychological evaluation. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2002 Apr;17(4):391-2.
163. Adler G, Teufel M, Drach LM. Pharmacological treatment of frontotemporal dementia: treatment response to the MAO-A inhibitor moclobemide. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003 Jul;18(7):653-5.
164. Jesso S, Morlog D, Ross S, Pell MD, Pasternak SH, Mitchell DG, Kertesz A, Finger EC. Brain. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain* 2011 Sep;134(Pt 9):2493-501.
165. 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(1):13-9.
166. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, Komori K, Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2004;17(3):117-21.
167. 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 Apr;172(4):400-8.
168. Budson A.E., Solomon P.R. Memory loss, Alzheimer's disease, and dementia. A practical guide for clinicians. 2nd edition, Chapter 7. 2016; 92-99.
169. Macoir J., Lavoie M., Laforce R. Jr., Brambati S.M., Wilson M.A. Dysexecutive Symptoms in Primary Progressive Aphasia: Beyond Diagnostic Criteria. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017 May; 30(3): 151-61.
170. Cadario I., Lousada M., Martins P., Figueiredo D. Generalization and maintenance of treatment gains in primary progressive aphasia (PPA): a systematic review. *Int J Lang Commun Disord*, 2017 Jan 24. doi: 10.1111/1460-6984.12310.

171. Schaefferbeke J., Evenepoel C., Bruffaerts R., Laere K.V., et al, Cholinergic depletion and basal forebrain volume in primary progressive aphasia. *Neuroimage Clin*, 2017; 13: 271-9.
172. Jokel R., Meltzer J., et al. Group intervention for individuals with primary progressive aphasia and their spouses: Who comes first? *J Commun Disord*, 2017 Apr 9; 66: 51-64.
173. Nilakantan A.S., Voss J.L., Weintraub S., Mesulam M.M., Rogalski E.J. Selective verbal recognition memory impairments are associated with atrophy of the language network in non-semantic variants of primary progressive aphasia. *Neuropsychologia*, 2017 Apr 6; 100: 10-17.
174. Norise C., Hamilton R.H. Non-invasive Brain Stimulation in the Treatment of Post-stroke and Neurodegenerative Aphasia: Parallels, Differences, and Lessons Learned. *Front Hum Neurosci*, 2017 Jan; 10: Article 675, 16 pages.
175. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
176. Kim DH et al. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jun;59(6):1019-31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03450.x. Epub 2011 Jun 7.
177. Sheffrin M et al. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Aug;63(8):1512-8. doi: 10.1111/jgs.13511. Epub 2015 Aug 3.
178. Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):800-1.
179. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Nivalin&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
180. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002766/WC500158283.pdf
181. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002036/WC500108581.pdf
182. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Citalopram&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>
183. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=02-0310&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
184. Prof.R.Andrēziņa, E.Tērauds "Praktiskā Psihofarmakoterapija" metodiskas rekomendācijas ģimenes ārstiem un psihiatrijas rezidentiēm (3. izdevums). Rīga, 2015. 23.-24.lpp.
185. https://www.zva.gov.lv/?id=588&top=588&MEKL_NOS=Fluvoxamini+mal eas
186. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=09-0389&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
187. http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000287/WC500055612.pdf

188. Andrēziņa R., Tērauds E. "Praktiskā Psihofarmakoterapija" metodiskas rekomendācijas ģimenes ārstiem un psihiatrijas rezidentiem (3. izdevums). Rīga, 2015. 6.-12.lpp
189. Cummings J.L. et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13(2):67-73.
190. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=97-0311&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
191. https://www.zva.gov.lv/?id=588&top=588&MEKL_NOS=Trazodoni+hydr ochloridum
192. <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=07-0268&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>
193. <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/file.php?id=253017&src=description>
194. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
195. http://www.mocatest.org/pdf_files/instructions/MoCA-Instructions-English_2010.pdf
196. <http://www.iapsych.com/articles/schrank2010ip.pdf>
197. Greiffenstein M.F., Greve K.W., Bianchini K.J., Baker W.J. Test of Memory Malingering and Word Memory Test: A new comparison of failure concordance rates. *Archives of Clinical Neuropsychology* 2008; 23: 801–7

Latvijas Neirodeģeneratīvo slimību asociācijas
valdes priekšsēdētāja

Olga Minibajeva

/paraksts/

Rīgā, 30.06.2017.

Ikdienas aktivitāšu funkcionālās novērtēšanas anketa (22)

1. Čeku izrakstīšana un finanšu plānošana
2. Nodokļu menedžēšana un darba dokumentu kārtošana
3. Patstāvīgi iepirkties, iegādājoties drēbes, pirmās nepieciešamības preces un pārtikas preces
4. Piedalīšanās spēlēs ar prasmju pielietošanu, nodarbošanās ar hobiju
5. Ūdens uzsildīšana tējai vai kafijai, krāsns izslēgšana
6. Sabalansēta ēdiena pagatavošana
7. Sekošana līdz aktualitātēm
8. Uzmanības pievēršana un izprašana TV, grāmatas sižetā vai žurnāla rakstā notiekošajam
9. Tikšanās, ģimenes svētku, brīvdienų atcerēšanās, medikamentu ieņemšana
10. Izbraukšana ārpus sava rajona (ar savu transportlīdzekli vai sabiedrisko transportu)

Novērtējums:

3 punkti – atkarīgs no citiem, lai paveiktu uzdevumu;

2 punkti – nepieciešama asistēšana;

1 punkts – ir grūtības, tomēr tiek galā neatkarīgi;

0 punkti – rīkojas neatkarīgi bez grūtībām.

2.pielikums klīniskajām vadlīnijām
 „Alcheimera slimības, vaskulārās demences, Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences klīniskās vadlīnijas”

Neirokognitīvie domēni (22)

Kognitīvie domēni	Simptomi un izpausmes	Novērtēšanas piemēri
Kompleksā uzmanība (pastāvīgā uzmanība, dalītā uzmanība, selektīvā uzmanība, apstrādes ātrums)	Izteikti Pieaug grūtības funkcionēt vidē ar vairākiem stimuliem (TV, radio, cita saruna); konkurējošie notikumi vidē viegli novērš uzmanību. Grūti noturēt jaunu informāciju (piem., atcerēties tikko parādīto telefona numuru vai adresi, vai pārstāstīt tikko teikto. Nespēj veikt matemātiskas darbības galvā. Prātošana paņem arvien vairāk laika vai arī komponentus, kurus jāapstrādā, nepieciešams reducēt līdz vienam vai dažiem. Mēreni Parasto uzdevumu izpildei nepieciešams ilgāks laiks kā iepriekš. Sāk pamanīt kļūdas rutīnos darbos. Uzkata, ka veicamo darbu kļūst nepieciešams pārbaudīt divreiz. Domāšanas procesus veikt vieglāk, kad tie nekonkurē ar citām lietām (TV, radio, citas sarunas, braukšana pie stūres).	Uzmanības noturība Saglabā uzmanību laika gaitā (piem., pogas piespiešana ikreiz, kad dzird skaņu noteiktā laika periodā). Selektīvā uzmanība Uzmanības noturēšana, neskatoties uz konkurējošiem stimuliem (lasīt tekstu dzirdot skaitļus un skaitīt tikai burtus). Dalītā uzmanība Divu uzdevumu vienlaicīga veikšana noteiktā laika periodā.
Izpildfunkcija (nākotnes plānošana, lēmumu pieņemšana, darba atmiņa, atgriezeniskā saite/kļūdu labošana, cēloņsakarību izpratne, mentālā elasticitāte)	Izteikti Pamet sarežģītos projektus. Nepieciešams koncentrēties uz vienu uzdevumu. Jāpaļaujas uz citiem, lai plānotu ikdienas aktivitātes vai pieņemtu lēmumus. Mēreni Jāpieliek pūles, lai pabeigtu daudzpakāpju projektus. Pieaug grūtības veikt vairākus uzdevumus vienlaicīgi, vai grūtības atsākt iepriekš veikto, ja iztraucē viesi vai telefona zvans. Var sūdzēties par pieaugošu nogurdināmību sakarā ar papildus spēku pielietošanu, lai paveiktu darāmo, plānotu vai pieņemtu lēmumu.	Plānošana Spēja atrast izeju no labirinta. Spēja interpretēt secīgu attēlu vai objektu izvietojumus. Lēmumu pieņemšana Uzdevumu izpilde, kas nosaka lēmuma pieņemšanas procesu konkurējošo alternatīvu priekšā. Darba atmiņa Spēja paturēt informāciju īsu laika sprīdi un manipulēt ar to (piem., atkārtot skaitļu vai vārdu sēriju atpakaļ). Atgriezeniskā saite/kļūdu labošana Spēja izmantot atgriezenisko saiti, lai atklātu noteikumus problēmas atrisināšanai.

Turpinājums nākošajā lapā

Neirokognitīvie domēni (turpinājums)

Kognitīvie domēni	Simptomi un izpausmes	Novērtēšanas piemēri
		<u>Mentālā elasticitāte</u> Spēja pārslēgties starp diviem jēdzieniem, uzdevumiem (piem., no cipariem uz burtiem, no mutiskas atbildes uz taustiņu nospiešanu, no objektu kārtošanas pēc lieluma uz kārtošānu pēc krāsas.
Mācīšanās un atmiņa (tūlītējā atmiņa, nesenā atmiņa, ilglaicīgā atmiņa, netiešā mācīšanās)	<u>Izteikti</u> Bieži atkārtotās sarunas laikā, arī vienas un tās pašas sarunas laikā. Nespēj izsekot īsu preču sarakstu iepirkšanās laikā vai plānojot dienas darbus. Nepieciešami bieži atgādinājumi, lai orientētos uz uzdevumu. <u>Mēreni</u> Ar grūtībām atceras nesenos notikumus un arvien biežāk paļaujas uz atgādinājumu izveidošanu un kalendāru. Nepieciešams reizēm atgādināt vai pārlasīt, lai izsekotu līdzī varoņiem filmās vai romānos. Mēdz atkārtoties. Nespēj izsekot un atcerēties vai tika apmaksāti rēķini. N.B. Atskaitot smagās formas biežākajām neirodeģeneratīvām saslimšanām semantiskā, autobiogrāfiskā atmiņas ir samērā labi saglabātas, pretstatā īslaicīgai atmiņai.	<u>Tūlītējā atmiņa</u> Spēja atkārtot sarakstu ar vārdiem vai cipariem. Tūlītējā atmiņa dažreiz tiek iekļauta zem „darba atmiņas” (sk. <u>Izpildfunkcijas</u>). <u>Nesenā atmiņa</u> Novērtē jaunās informācijas kodēšanas procesu (vārdu sarakstu, diagrammas, īsu stāstu). Izvērtē: 1) brīvu atsaukšanu atmiņā (lūdz atcerēties pēc iespējas vairāk vārdu, diagrammu vai stāsta objektu); 2) uzvedināšanu (eksperts palīdz atcerēties, sniedzot semantiskās signālus, piem.: „Nosauciet visus bērnus no stāsta”; 3) atpazīšanu (eksperts jautā par konkrētiem elementiem, piem.: „Vai sarakstā bija „ābols”?” vai „Jūs redzējāt šo attēlu?”). Citi atmiņas parametri, kuri var tikt izvērtēti ir biogrāfiskā, semantiskā un procedurālā atmiņas (neapzinātā iemaņu iegūšana).
Valoda (ekspresīvā valoda un receptīvā valoda – valodas, žestu saprašana)	<u>Izteikti</u> Ievērojamas grūtības ar ekspresīvo un receptīvo valodu. Bieži izmanto vispārējās nozīmes frāzes – „tā lieta”, „tu zini, ko es domāju”, dod priekšroku vispārējiem vietniekvārdiem. Smagākos gadījumos – nespēj atcerēties tuvnieku vārdus. Gramatiskās kļūdas, idiosinkrātisku vārdu	<u>Ekspresīvā valoda</u> Konfrontējošie nosaukumi (nosaukt tikai attēlus vai zīmējumus), plūdums (nosaukt pēc iespējas vairāk semantiskus (piem., dzīvniekus) vai fonēmiskus (vārdi, kas sākas ar burtu „F”) elementus vienas minūtes laikā. <u>Gramatika</u> Izlaiž vai nepareizi lieto teikumus, prievārdus, palīgdarbības vārdus.

Turpinājums nākošajā lapā

Neirokognitīvie domēni (*turpinājums*)

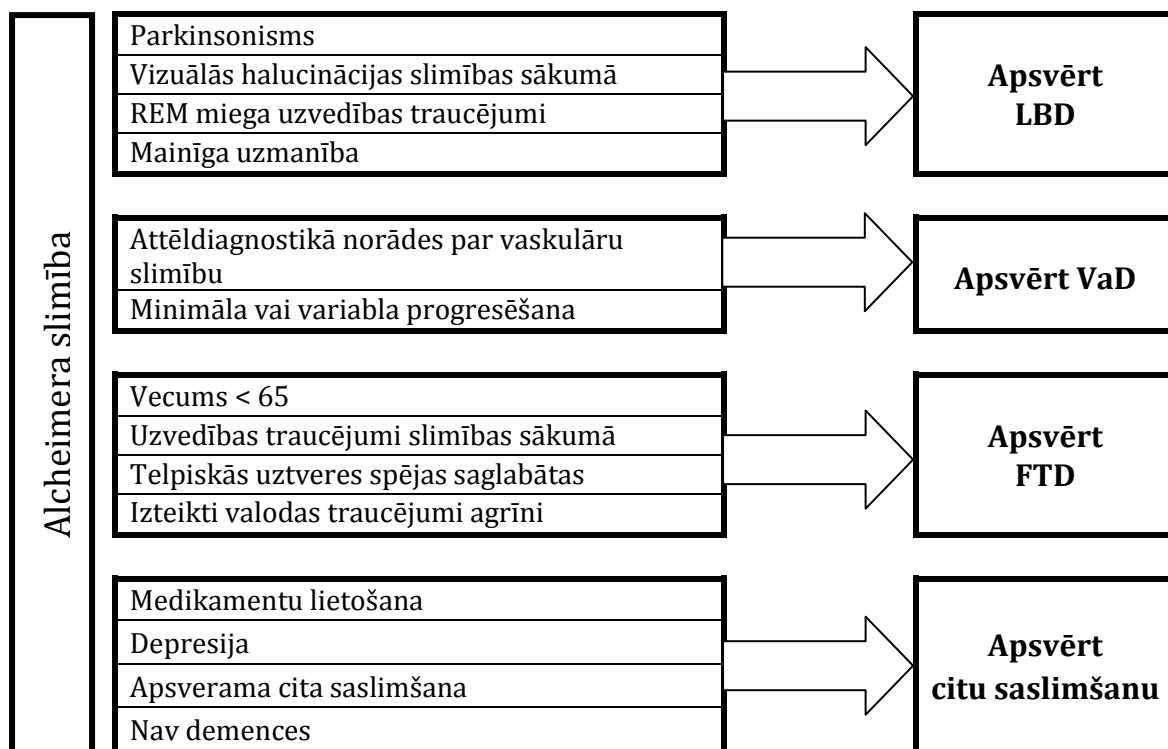
Kognitīvie domēni	Simptomi un izpausmes	Novērtēšanas piemēri
	<p>lietošana, maz izsakās. Valodas stereotipija. Eholalija un automātiskā runa parasti parādās pirms mutisma.</p>	<p><u>Receptīvā valoda</u> Izpratne (darbības un aktivitāšu veikšana saskaņā ar mutisko komandu).</p>
<p>Uztveres-motorā funkcija</p>	<p><u>Izteikti</u> Ievērojamas grūtības ar iepriekš pazīstamajām darbībām (izmantojot instrumentus, vadīt transportlīdzekli), grūtības orientēties pazīstamajā vidē, nereti apmaldās. <u>Mēreni</u> Vairāk jāpaļaujas uz kartēm, jāveic piezīmes vai jāseko līdzi citiem, lai nokļūtu nepazīstamajā vietā. Ja nekoncentrējas, viegli var apmaldīties vai nokļīst. Zūd precizitāte parkojoties. Vairāk laika un pūļu paņem telpisku uzdevumu veikšana-galdniecība, montāža, šūšana vai adīšana.</p>	<p><u>Vizuālā funkcija</u> Uzdevumi ar sadalīšanu uz pusēm palīdz atklāt vizuālus traucējumus vai neglektu. Ja uzdevumu nevar izpildīt mutiski pielieto ne-motoros percepcijas uzdevumus (t.sk. seju atpazīšana) – identificēt objektus (piem., cipari nav figūras). <u>Vizuāli-konstrukcijas funkcija</u> Elementu salikšana, kas prasa roku-acu koordināciju (zīmēšana, kopēšana, bloku salikšana). <u>Perceptuāli-motorā funkcija</u> Uztveres integrācija ar mērķtiecīgu kustību palīdzību (objekta ievietošana atbilstošajā atverē). <u>Praksija</u> Spēja imitēt žestus (pamāt ar roku), pantomīmas izmantošana, lai atainotu spēju rīkoties ar priekšmetiem („Parādiet, kā Jūs rīkotos ar āmuru”). <u>Gnozija</u> Uztveres integritāte attiecībā uz izpratni un atpazīšanu (piem., atpazīt sejas, krāsas).</p>
<p>Sociālā izziņa (emociju atpazīšana, prāta teorija)</p>	<p><u>Izteikti</u> Uzvedība skaidri iziet ārpus vispārpieņemtajām normām, neizrāda iejūtību pret sabiedrībā noteiktajām gērbšanās normām, politiskiem, reliģiskiem un dzimumattiecību sarunas tēmām. Pārmērīgi koncentrējas uz tēmu, neskatoties uz sarunas biedru neieinteresētību vai nevēlēšanos sarunu turpināt. Uzvedas un rīkojas nerēķinoties ar ģimeni vai draugiem. Pieņem lēmumus, neņemot vērā drošību (piem., neatbilstošs apģērbs laika</p>	<p><u>Emociju</u> atpazīšana Spēja atpazīt emocijas (pozitīvas, negatīvas) pēc sejas izteiksmes. <u>Prāta teorija</u> Spēja apsvērt otra cilvēka psihisko stāvokli (domas, vēlmes, nolūkus).</p>

Turpinājums nākošajā lapā

Neirokognitīvie domēni (turpinājums)

Kognitīvie domēni	Simptomi un izpausmes	Novērtēšanas piemēri
	apstākļiem vai sociālajai videi). <i>Mēreni</i> Nenožīmīgas uzvedības vai attieksmes pārmaiņas – bieži raksturo kā personības pārmaiņas, piem., mazāk izprot sejas izteiksmes, empātijas sarūkums, pastiprinās intraversija vai ekstraversija, nenožīmīga vai epizodiska apātija vai nemiers.	

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika (5)



LBD – Levi ķermenīšu demence; **VaD** – vaskulāra demence; **FTD** – frontotemporālā demence;
REM – *rapid eye movement*

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika pēc anamnēzes, simptomiem un pazīmēm (5)

Anamnēze, simptomi, pazīmes	Diferenciālā diagnoze
<i>Ievērojams atmiņas zudums</i>	<p><u>Ar vislielāko varbūtību</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alcheimera slimība <p><u>Citi apsvērumi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Medikamentu blaknes Levi ķermenīšu demence Depresija Vaskulāra demence Hroniska traumatiska encefalopātija
<i>Rigiditāte, tremors, gaitas traucējumi un/vai parkinsonisms</i>	<p><u>Ar vislielāko varbūtību</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Levi ķermenīšu demence <p><u>Citi apsvērumi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Parkinsona slimība (bez demences) Progresējoša supranukleāra paralīze Kortikobazāla deģenerācija Vaskulāra demence Frontotemporālā demence Normāla spiediena hidrocefālija Hroniska traumatiska encefalopātija Kreicfelda-Jākoba slimība
<i>Redzes halucinācijas (cilvēki un/vai dzīvnieki)</i>	<p><u>Ar vislielāko varbūtību</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Levi ķermenīšu demence <p><u>Citi apsvērumi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alcheimera slimība
<i>Uzvedības traucējumi un/vai izpildfunkciju traucējumi – agrīni un izteikti</i>	<p><u>Ar vislielāko varbūtību</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alcheimera slimība Frontotemporāla demence <p><u>Citi apsvērumi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Vaskulāra demence Levi ķermenīšu demence Progresējoša supranukleāra paralīze Kortikobazāla deģenerācija Normāla spiediena hidrocefālija Hroniska traumatiska encefalopātija Primāra psihiatriska patoloģija
<i>Valodas un/vai runas disfunkcija – agrīni un izteikti</i>	<p><u>Ar vislielāko varbūtību</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Alcheimera slimība Primāra progresējoša afāzija

Turpinājums nākošajā lapā

Atmiņas traucējumu un kognitīvo disfunkciju diferenciālā diagnostika pēc anamnēzes, simptomiem un pazīmēm (turpinājums)

Anamnēze, simptomi, pazīmes	Diferenciālā diagnoze
	<u>Citi apsvērumi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Frontālā demence • Progresējoša supranukleāra paralīze • Kortikobazāla deģenerācija • Runas primāra progresējoša apraksija • Vaskulāra demence
<i>Anamnēzē cerebrāls infarkts un/vai tranzitora išēmijas lēkme</i>	<u>Ar vislielāko varbūtību</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vaskulāra demence • Alcheimera slimība
<i>Nodarbošanās ar kontakta sporta veidu anamnēzē vai vairāki smadzeņu satricinājumi</i>	<u>Ar vislielāko varbūtību</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alcheimera slimība • Hroniska traumatiska encefalopātija
<i>Strauja kognitīvo funkciju redukcija</i>	<u>Ar vislielāko varbūtību</u> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentu blaknes • Akūta ne-neiroloģiska patoloģija (piem., infekcija) • Akūta neiroloģiska patoloģija (piem., insults, subdurāla hematoma, krampji) <u>Citi apsvērumi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Kreicfelda-Jākoba slimība • Nepatiesa anamnēze (funkciju pasliktināšanās patiesībā ir lēna)

5.pielikums klīniskajām vadlīnijām
 „Alcheimera slimības, vaskulārās demences, Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences klīniskās vadlīnijas”

MoCA – Monreālas kognitīvās izvērtēšanas tests
 (Monreal Cognitive Assessment)(195)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Izglītība : Dzimšanas dati :
 Dzimums : Datums :

VIZUĀLI TĒLPISKĀS SPĒJAS / VADĪBAS FUNKCIJAS		Pārzmēt kubi	Uzzīmēt PULKSTENI (desmit minūtes pāri vienpadsmitiem) (3 punkti)	PUNKTI				
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Kontūra <input type="checkbox"/> Ciparnīca <input type="checkbox"/> Rādītāji	___/5				
NOSAUKSANA					___/3			
ATMIŅĀ	Izlasiet vārdu sarakstu, lūdziet respondentam tos atkārtot. Veiciet to 2 reizes, pat, ja 1. mēģinājums bijis veiksmīgs. Lūdziet atkārtot šos vārdus vēl pēc 5 minūtēm.	SUNS	VELVETS	BĒRZS	ROZE	ZILS	Nav punkti	
UZMANĪBA		Nosauciet skaitļu virkni (1 skaitlis /sekunde) Respondentam tie jāatkārto tieši secībā [] 2 1 8 5 4 Respondentam tie jāatkārto pretējā secībā [] 7 4 2			___/2			
Sauciet burtus. Respondentam jāuzsūt ar plaukstu pa galdu pie katra burtā A. Punkti netiek doti, ja ir > 2 kļūdas		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB			___/1			
Atņemiet pa 7, sākot no 100		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
VALODA		Atkārtojiet: Es zinu tikai to, ka Jānis ir vientuļais, kas šodien palīdz [] Kaķis vienmēr slēpās zem dīvāna, kad suni bija istabā. []			___/2			
Valodas raitums. 1 minūtes laikā nosauciet pēc iespējas vairāk vārdu uz burtu L.		[] _____ (N ≥ 11 vārdi)			___/1			
VISPĀRINĀSANA		Līdzība starp vārdiem, piemēram, banāns – apelsīns = augļi [] vilciens - velosipēds [] pulkstenis – līnēds			___/2			
ATSĀUKSANA ATMIŅĀ	Jāatsauc atmiņā vārdi BEZ NOTEIKTAS SECĪBAS	SUNS []	VELVETS []	BĒRZS []	ROZE []	ZILS []	Punkti tiek piešķirti tikai par parešām atbildēm BEZ NORĀDES PIEMĒRIEM	___/5
Izvēles uzdevums		Norāda par kategoriju			Kodē ar vairākiem atbilstošiem variantiem			
ORIENTĀCIJA		[] Datums	[] Mēnesis	[] Gads	[] Diena	[] Vieta	[] Pilsēta	___/6
© Z.Nazareddine MD Verslon November 7, 2004 www.mocatest.org Norma ≥ 26/30		KOPĀ			___/30			
Testu vada _____		Piešķir 1 punktu, ja izglītība ≤ 12 skolas gadus						

Vudkoka – Džonsona kognitīvo spēju tests (196)

Sastāv no trim galvenajiem subtestiem:

1. **Verbālo spēju novērtēšana** (leksikas zināšanas un valodas attīstība)
2. **Domāšanas spēju novērtēšana** (asociatīvā atmiņa, kvantitatīvā spriešana, skaņu atšķiršana)
3. **Kognitīvās produktivitātes spēju novērtēšana** (uztveres ātrums un darba atmiņa).

Desmit vārdu atmiņas tests (197)

Palīdz novērtēt indivīda īstermiņa atmiņu, atmiņas noturību un ilgtermiņa atmiņu.

Testa gaitā, indivīdam tiek nosaukti 10 vārdi, kurus tam ir jāatkārto vairākas reizes.

Pirmā atkārtošanas reize ir jāveic uzreiz pēc vārdu nosaukšanas – tiek pārbaudīta īstermiņa atmiņa. Pacienti, kuriem nav traucēta īstermiņa atmiņas funkcija, vidēji ir spējīgi nosaukt 7-8 vārdus.

Pēc tam, kad indivīds ir nosaucis vārdu, kurus viņš spēja atcerēties, secīgi ar 3-5 minūšu intervālu 4 reizes tiek atkārtoti tie paši vārdi un pēc katras reizes pacientam ir jānosauc šie 10 vārdi. Ceturtajā reizēs indivīdi, kuriem nav kognitīvo traucējumu, ir spējīgi nosaukt 9-10 vārdus – tiek noteikta atmiņas noturība.

Pēdējā reizē indivīdam šie 10 vārdi tiek atprasīti pēc 45 minūtēm vai 1 stundas. Cilvēkiem, kuriem nav konstatēti kognitīvie traucējumi, spēj nosaukt 8-9 vārdus – tiek izvērtēta ilgtermiņa atmiņa.

Alcheimera slimības, vaskulārās demences, Levi ķermenīšu demences un frontotemporālās demences ārstēšanā biežāk izmantojamo preparātu blakusefekti

1. CITALOPRAMUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Citalopram&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

Iespējamās blakusparādības

Loti bieži: sirdsklauves, galvassāpes, slikta dūša, sausuma sajūta mutē, pastiprināta svīšana, miegainība, miega traucējumi.

Bieži: trīce, reibonis, samazināta apetīte, ķermeņa masas samazināšanās, uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, apjukums, samazināts libido, parestēzijas, koncentrēšanās spēju traucējumi, tinnīts, arteriālā hipertensija, caureja, vemšana, aizcietējums, dispepsija, meteorisms, hipersalivācija, mialģija, artralģija, migrēna, tekošs deguns, deguna blakusdobumu iekaisums, poliūrija, nieze, nogurums, žāvāšanās, anorgasmija sievietēm, menstruālās sāpes, impotence, nespēja ejakulēt, neparasti sapņi, amnēzija, emociju vai entuziasma trūkums.

Retāk: bradikardija, tahikardija, palielināta apetīte, ķermeņa masas palielināšanās, agresivitāte, sajūta, ka esat atdalījies no sevis (depersonalizācija), halucinācijas, mānija (pārmērīga laimes sajūta, pārmērīga aktivitāte un ātri tiek aizkaitināts vai samulsināts), eiforija (optimisma sajūta, pārmērīga pacilātība un labsajūta), palielināta dzimumtieksme (libido), sinkope, midriāze, klepus, nātrene, izsitumi, alopecija, purpura, fotosensitivitāte, urīna retence, menorāģija, tūska.

Reti: asiņošanas (no kuņģa-zarnu trakta, maksts, ādas, mīksto audu), lielle krampji, diskinēzijas, garšas sajūtu traucējumi, hepatīts, drudzis, hiponātriēmija.

Biežums nav zināms: trombocitopēnija, aritmija, angioneirotiskā tūska, anafilakse, alerģija, neadekvāts antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms, hipokāliēmija, panikas lēkmes, bruksisms, nemiers, domas par pašnāvību, pašnāvnieciska uzvedība, krampji, serotonīna sindroms, ekstrapiramidāli traucējumi, akatīzija, kustību traucējumi, redzes traucējumi, pagarināts QT intervāls, ortostātiska hipotensija, asiņošana no deguna, asins piejaukums

izkārņījumos, novirzes aknu funkcionālajos rādītājos, ekhimoze, galaktoreja, priapisms, metrorāģija, palielināts kaulu lūzuma risks.

2. DONEPEZILI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=&SN=Donepezili+hydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: caureja, slikta dūša, galvassāpes.

Bieži: saaukstēšanās, anoreksija, halucinācijas, uzbudinājums, neparasti sapņi, tai skaitā murgi, agresīva uzvedība, ģibonis, reibonis, bezmiegs, vemšana, vēdera traucējumi, izsitumi, nieze, krampji muskuļos, urīna nesaturēšana, nogurums, sāpes, negadījumi (pacients biežāk var nokrist vai savainoties).

Retāk: bradikardija, pastiprināta siekalu izdalīšanās, izmaiņas laboratoriskos rādītājos (nelielas muskuļu kreatīnkināzes koncentrācijas izmaiņas serumā).

Reti: ekstrapiramidālie simptomi (trīce, sejas, mēles vai kāju stīvums vai nekontrolētas kustības), neregulāra sirdsdarbība (sirds blokāde, sirds vadīšanas traucējumi).

3. FLUOXETINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=02-0310&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: iemigšanas grūtības (bezmiegs), galvassāpes, caureja, slikta dūša un nogurums.

Bieži: samazināta apetīte, ķermeņa masas samazināšanās, nervozitāte, nemiers, grūti koncentrēties, saspringums, samazināta dzimumtieksme vai seksuālas problēmas (tai skaitā grūtības saglabāt erekciju), grūtības aizmigt, neparasti sapņi, nogurums vai miegainība, reibonis, garšas pārmaiņas, nekontrolējamas kustības, neskaidra redze, ātra un neregulāra sirdsdarbība, pietvīkums, žāvāšanās, gremošanas traucējumi, vemšana, sausa mute, izsitumi, nātrene, nieze, pārmērīga svīšana, sāpes locītavās, biežāka urinācija, problēmas ar urinēšanu, neizskaidrojama asiņošana no maksts, trīce vai drebuļi.

Retāk: depersonalizācija, patoloģiskas sajūtas, ir karsti vai auksti, slikta pašsajūta vai diskomforts, izmainīts domāšanas process, pacilāts garastāvoklis, eiforija, orgasmu problēmas, domas par pašnāvību vai kaitēšanu sev, zobu griešana, muskuļu raustīšanās, patvaļīgas kustības, līdzsvara problēmas, atmiņas traucējumi, palielinātas (paplašinātas) acu zīlītes, zvanišana ausīs, zems asinsspiediens, elpas trūkums, deguna

asiņošana, apgrūtināta rīšana, matu izkrišana, pastiprināta zilumu veidošanās, neizskaidrojami asinsizplūdumi vai asiņošana, auksti sviedri.
Reti: zems sāls līmenis asinīs (hiponatriēmija), samazināts trombocītu daudzums asinīs, kas palielina asiņošanas risku vai zilumus, samazināts balto asins šūnu daudzums asinīs, izmainīta konkrēta hormona sekrēcija (ADH, antidiurētiskā hormona). Tas var izraisīt ūdens un elektrolītu līdzsvara traucējumus, pacilātības sajūta vai pārāk liels satraukums, kas izraisa neparastu uzvedību, halucinācijas, uzbudinājums, nekontrolējamas ķermeņa vai sejas kustības, panikas lēkmes, apjukums, stostīšanās, krampji, vaskulīts (asinsvadu iekaisums), vazodilatācija (asinsvadu paplašināšanās), iekaisis kakls, strauja audu ap kaklu, sejas, mutes un/ vai rīkles pietūkums (angioedēma), sāpes barības vadā, hepatīts, plaušu problēmas, jutīgums pret saules gaismu, muskuļu sāpes, krūts piena izdalīšanās, paaugstināts prolaktīna (hormons, ko izdala hipofīze, kas stimulē piena ražošanu) līmenis asinīs, izmainīti aknu darbības pārbaužu rezultāti.

4. FLUVOXAMINI MALEAS

https://www.zva.gov.lv/?id=588&top=588&MEKL_NOS=Fluvoxamini+maleas

Iespējamās blakusparādības

Bieži: uzbudinājums, trauksme, aizcietējumi, caureja, miega traucējumi, reibonis, sausa mute, tahikardija, miegainība, vājums, galvassāpes, gremošanas traucējumi, apetītes zudums, nervozitāte, sāpes vēderā, svīšana, trīce.

Retāk: ādas alerģiskās reakcijas (ieskaitot sejas, lūpu, mēles pietūkumu, izsitumus, niezi), apjukums, novēlota ejakulācija, reibonis – strauji pieceļoties, halucinācijas, koordinācijas trūkums, sāpes muskuļos un locītavās, muskuļu spazmas.

Reti: konvulsijas, aknu problēmas, mānija (pārmērīga pacilātība), jutība pret gaismu, galaktoreja.

Biežums nav zināms: neparasti zilumi uz ādas, asins vemšana, asiņaina vēdera izeja, ķermeņa svara pieaugums vai samazināšanās, serotonīna sindroms (svīšana, muskuļu stīvums vai spazmas, nestabilitāte, apjukums, pārmērīgs uzbudinājums), ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (muskuļu stīvums, augsta temperatūra, apjukums u.c. saistītie simptomi), akatīzija (nemiers), parestēzijas, dažkārt, līdz zāles sāk iedarboties, ārstēšanas pirmajās nedēļās var rasties domas par paškaitējumu vai pašnāvību, garšas izmaiņas, anorgasmija.

5. GALANTAMINI HYDROCHLORIDUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=&ON=Nivalin&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&RA=&DEC=on&LB=&PIM=on&MFR=&MDO=&IK=>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: slikta dūša un vemšana. Šīs blakusparādības visdrīzāk iespējamās dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā vai arī palielinot devu. Tās parasti pakāpeniski izzūd, līdzko organisms ir pieradis pie zālēm, un to ilgums parasti ir tikai dažas dienas.

Bieži: ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, palēnināta sirdsdarbība, ģībonis, reibonis, trīce, galvassāpes, miegainība, noguruma sajūta, izteikta miegainība, vēdersāpes vai vēdergraizes, caureja, gremošanas traucējumi, pastiprināta svīšana, muskuļu spazmas, kritieni, paaugstināts asinsspiediens, vājuma sajūta, vispārēji slikta pašsajūta, neesošu lietu redzēšana, sajušana vai dzirdēšana (halucinācijas), nomākuma sajūta (depresija).

Retāk: alergiskas reakcijas, neesošu lietu redzēšana, sajušana vai dzirdēšana (redzes vai dzirdes halucinācijas), palielināts aknu enzīmu līmenis asinīs (laboratoriskās analīzes, kas nosaka kā darbojas Jūsu aknas), palēnināta sirdsdarbība, iespējami izlaisti sirdspuksti, sirds impulsu vadīšanas mehānisma traucējumi, neparastu sirdspukstu sajūta (sirdsklauves), ādas tirpšanas, dzelšanas vai nejutīguma sajūta (parestēzija), garšas sajūtu izmaiņas, krampji, neskaidra redze, zvanīšana vai dūķšana ausīs (tinnīts), sajūta, ka nepieciešams vemt, muskuļu vājums, pārmērīgs šķidrums zudums organismā, pazemināts asinsspiediens, sejas pietvīkums.

Reti: aknu iekaisums (hepatīts).

6. LEVODOPUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/file.php?id=253017&src=description>

Iespējamās blakusparādības

Reti: hemolītiska anēmija, leukopēnija, trombocitopēnija, nieze, izsitumi.

Biežums nav zināms: anoreksija, depresija, uzbudinājums, trauksme, bezmiegs, halucinācijas, murgi, dezorientācija, galvassāpes, reibonis, garšas zudums, diskinēzijas, sastingšanas fenomēns, miegainība, pēkšņa iemigšana, aritmijas, ortostātiska hipotensija, slikta dūša, vemšana, sausa mute, caureja, nemierīgo kāju sindroms, paaugstināts urea, ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes, GGT līmenis asinīs .

7. MELATONINUM

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Iespējamās blakusparādības

Bieži: aizkaitināmība, nervozitāte, psihomotors uzbudinājums, migrēna, letarģija, hipertensija, sāpes vēderā, dispepsija, sausums mutē, dermatīts, izsitumi, svara pieaugums.

8. MEMANTINI HYDROCHLORIDUM

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002766/WC500158283.pdf

Iespējamās blakusparādības

Bieži: galvassāpes, miegainība, obstipācijas, palielināti aknu marķieri, reibonis, līdzsvara traucējumi, elpas trūkums, paaugstināts arteriālais asins spiediens, paaugstināta jutība uz medikamentu.

Reti: nogurums, sēnīšu infekcijas, apjukums, halucinācijas, vemšana, abnormāla gaita, sirds mazspēja un venozā tromboze/trombembolija.

Ļoti reti: krampji.

Biežums nav zināms: pankreatīts, hepatīts, psihotiskas reakcijas.

9. OLANZAPINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=09-0389&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: ķermeņa masas palielināšanās; miegainība; un prolaktīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Ārstēšanas sākumā dažiem pacientiem ir iespējams reibonis vai ģībonis (ar lēnu sirdsdarbību), it īpaši, piecēloties no guļus vai sēdus stāvokļa. Tas parasti pāriet pats no sevis, taču, ja tā nenotiek, pastāstiet par to savam ārstam.

Bieži: dažu asins šūnu, cirkulējošo taukvielu līmeņu izmaiņas, un agrīnā terapijas stadijā, pārejoši paaugstinātu aknu enzīmu rādītāji; cukura līmeņa paaugstināšanās asinīs un urīnā; palielināts urīnskābes un kreatīnosfokināzes līmenis asinīs; pastiprināta izsalkuma sajūta; reibonis; nemiers; trīce; neparastas kustības (diskinēzijas); aizcietējums, sausuma sajūta mutē; izsitumi; spēka izsīkums; ļoti liels nogurums; ūdens aizture, kas izraisa plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkumu; drudzis; locītavu sāpes un seksuāla disfunkcija, piemēram, samazināta dzimumtieksme vīriešiem un sievietēm vai erektila disfunkcija vīriešiem.

Retāk: paaugstināta jutība (piemēram, sejas un rīkles pietūkums, nieze, izsitumi); cukura diabēts vai cukura diabēta saasināšanās, ko atsevišķos

gadījumos pavada ketoacidoze (ketonu piejaukums asinīs un urīnā) vai koma; krampji, kas parasti saistīti ar krampjiem anamnēzē (epilepsija); muskuļu stīvums vai spazmas (tajā skaitā acu kustības); runas traucējumi; palēnināta sirdsdarbība; jutība pret saules gaismu; asiņošana no deguna; vēdera uzpūšanās; atmiņas zudums vai aizmāršība; urīna nesaturēšana; nespēja urinēt; matu izkrišana, mēnešreižu iztrūkums vai to biežuma samazināšanās; un krūšu dziedzeru pārmaiņas vīriešiem un sievietēm, piemēram, patoloģiska piena veidošanās vai patoloģiska augšana.

Reti: pazemināta normālā ķermeņa temperatūra; sirdsdarbības ritma traucējumi; pēkšņa, neizskaidrojama nāve; aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa asas sāpes vēderā, drudzi un sliktu dūšu; aknu slimība, kas izpaužas kā ādas un acu baltās daļas dzelte; muskuļu slimība, kas izpaužas kā neizskaidrojamas sāpes; un ilgstoša un/vai sāpīga erekcija.

Lietojot *Olanzapinum*, gados vecākiem pacientiem ar demenci ir iespējams insults, pneimonija, urīna nesaturēšana, kritieni, ļoti liels nogurums, redzes halucinācijas, paaugstināta ķermeņa temperatūra, ādas apsārtums un grūtības staigāt. Ir ziņots par atsevišķiem nāves gadījumiem šajā konkrētajā pacientu grupā.

Pacientiem ar Parkinsona slimību *Olanzapinum* var pasliktināt simptomus.

10. QUETIAPINUM

<http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=07-0268&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: reibonis (var izraisīt kritienu), galvassāpes, sausa mute, miegainība (ar laiku var izzust, turpinot *Quetiapinum* ilgstošās darbības tablešu lietošanu), var izraisīt kritienu, lietošanas pārtraukšanas simptomi (simptomi, kuri rodas, pārtraucot lietot *Quetiapinum* ilgstošās darbības tabletes) kā grūtības aizmigt (bezmiegs), slikta dūša (nelabums), galvassāpes, caureja, nelabums (vemšana), reibonis un aizkaitināmība. Ieteicama pakāpeniska zāļu lietošanas pārtraukšana vismaz 1 līdz 2 nedēļu laikā, ķermeņa masas pieaugums, neparastas muskuļu kustības. Pie tām pieder apgrūtināta muskuļu kustību sākšana, trīce, nemiera sajūta vai muskuļu stīvums bez sāpēm, noteiktu taukvielu daudzuma izmaiņas (triglicerīdi un kopējais holesterīns).

Bieži: ātra sirdsdarbība, sajūta, ka sirds daudzās, ātri sit vai ir pārsitieni, aizcietējums, kuņģa darbības traucējumi (gremošanas traucējumi), vājuma sajūta, roku vai kāju pietūkums, zems asinsspiediens pieceloties. Tas var radīt reiboni vai ģīboni (var izraisīt kritienu), paaugstināts cukura līmenis asinīs, neskaidra redze, patoloģiski sapņi un nakts murgi, pastiprināta apetīte, aizkaitināmība, runas un valodas traucējumi, pašnāvības domas un depresijas pastiprināšanās, elpas trūkums, vemšana (galvenokārt gados vecākiem

cilvēkiem), drudzis, vairogdziedzera hormona daudzuma asinīs izmaiņas, pazemināts noteikta veida asins šūnu daudzums, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, palielināts hormona prolaktīna daudzums asinīs. Hormona prolaktīna palielinājums retos gadījumos var izraisīt: gan vīriešiem, gan sievietēm krūšu pietūkumu un negaidītu piena veidošanos krūtīs, sievietēm menstruāciju cikla iztrūkumu vai neregulāras menstruācijas.

Retāk: lēkmes vai krampji, alergiskas reakcijas, kas var izpausties kā piepacelti izsitumi, ādas pietūkums un pietūkums ap muti, nepatīkamas sajūtas kājās (nemierīgo kāju sindroms), grūtības norīt, patvaļīgas kustības, galvenokārt sejas vai mēles, seksuālā disfunkcija, cukura diabēts, izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē, kas novērojamas EKG pierakstā (QT intervāla pagarināšanās), lēnāks nekā parasti sirdsdarbības ātrums, kas var rasties, uzsākot ārstēšanu, un kas var būt saistīts ar zemu asinsspiedienu un ģīboni, apgrūtināta urīna izvadīšana, ģībonis (var izraisīt kritienu), aizlikts deguns, pazemināts sarkano asins šūnu skaits, pazemināts nātrijs līmenis asinīs, esošā diabēta stāvokļa pasliktināšanās.

Reti: drudzis, svīšanas, muskuļu stīvuma, izteiktas miegainības vai ģīboņa kombinācija („laundabīgs neiroleptisks sindroms”), dzelte, hepatīts, ilgstoša un sāpīga erekcija (priapisms), galaktoreja, menstruāciju traucējumi, asins recekļi vēnās, jo īpaši kāju vēnās, kuri pa asinsvadiem var nonākt līdz plaušām, izraisot sāpes krūtīs un apgrūtinātu elpošanu, staigāšana, runāšana, ēšana vai citas aktivitātes miega laikā, hipotermija, pankreatīts, metabols sindroms, drudža, gripai līdzīgu simptomu, sāpju kaklā kombinācija vai jebkura cita infekcija ar ļoti zemu balto asins šūnu skaitu, stāvoklis, ko sauc par agranulocitozi, zarnu nosprostošanās, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs.

Ļoti reti: smagi izsitumi, čulgas vai sarkani plankumi uz ādas, anafilakse, ātri parādās ādas uztūkums, kas parasti skar acis, lūpas vai kaklu (angioedēma), izteiktu čulgu uz ādas, mutē, acīs vai dzimumorgānos veidošanās (Stīvensa-Džonsona sindroms),

neatbilstoša hormona, kas kontrolē urīna daudzumu, sekrēcija, rabdomiolīze.

Biežums nav zināms: izsitumi uz ādas ar neregulāriem sarkaniem plankumiem (*erythema multiforme*), nopietna, pēkšņa alergiska reakcija ar tādiem simptomiem kā drudzis un čūlas uz ādas, ādas lobīšanās (toksiska epidermas nekrolīze), zāļu atcelšanas simptomi jaundzimušajiem bērniem, kuru mātes lietojušas *Quetiapinum* grūtniecības laikā.

11. RIVASTIGMINUM

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001181/WC500045156.pdf

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: reibonis, apetītes zudums, slikta dūša, vemšana, diareja.

Bieži: trauksme, svīšana, galvassāpes, svara zudums, vēdersāpes, vājums, apātija, drebuļi, apjukums, murgi.

Reti: depresija, miega traucējumi, gīboņi, krišanas epizodes, aknu darbības traucējumi.

Retāk: krūškurvja sāpes, izsitumi, nieze, krampji, kuņģa-zarnu trakta čūlas.

Ļoti reti: paaugstināts arteriālais asins spiediens, urīnceļu infekcijas, halucinācijas, tahikardija vai bradikardija, asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, pankreatīts, parkinsonisms.

Biežums nav zināms: dehidratācija, aknu darbības traucējumi, agresivitāte, nemiers, aritmijas.

12.SERTRALINUM

<https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&RN=97-0311&NAC=on&ESC=on&SAT=on&DEC=on&PIM=on&open>

Iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži: bezmiegs, reibonis, miegainība, galvassāpes, caureja, slikta dūša, sausuma sajūta mutē, nespēja ejakulēt, nogurums.

Bieži: kakla iekaisums, samazināta apetīte, palielināta apetīte, depresija, dīvainā sajūta, nakts murgi, trauksme, uzbudinājums, nervozitāte, samazināta seksuālā tieksme, zobu griešana, nejutīgums un tirpšana, trīce, saspringuši muskuļi, garšas sajūtu izmaiņas, uzmanības trūkums, redzes traucējumi, džinkstoņa ausīs, sirdsklauves, karstuma viļņi, žāvas, sāpes vēderā, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi, gāzu krāšanās, izsitumi, pastiprināta svīšana, muskuļu sāpes, seksuāla disfunkcija, erektila disfunkcija, sāpes krūtīs.

Retāk: saaukstēšanās, iesnas, halucinācijas, pacilātības sajūta, vienaldzība, domāšanas traucējumi, krampji, nekontrolēta muskuļu saraušanās, koordinācijas traucējumi, nepieciešamība nemitīgi kustēties, atmiņas zudums, pavājināta jušana, runas traucējumi, reibonis pieceļoties stāvus, migrēna, auss sāpes, paātrināta sirdsdarbība, paaugstināts asins spiediens, pietvīkums, elpošanas grūtības, iespējama sēkšana, elpas trūkums, deguna asiņošana, barības vada problēmas, grūtības norīt, hemoroīdi, pastiprināta siekalu izdalīšanās, mēles bojājumi, atraugas, acu pietūkums, sarkani plankumi uz ādas, matu izkrišana, auksti sviedri, sausa āda, nātrene, osteoartrīts, muskuļu vājums, muguras sāpes, muskuļu raustīšanās, urinācija naktī, nespēja urinēt, palielināts urīna daudzums, biežāka urinācija, urinācijas traucējumi, asiņošana no maksts, sieviešu seksuālā disfunkcija, savārgums, drebuļi, drudzis, vājums, slāpes, ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās.

Biežums nav zināms: leukopēnija, trombocitopēnija, hipotireoze, endokrīnas problēmas, hiponātriēmija, murgaini sapņi, muskuļu kustību problēmas (piemēram, vajadzība nemitīgi kustēties, saspringuši muskuļi, apgrūtināta staigāšana un patoloģiska stāja), gīboņi, pēkšņas smagas galvassāpes, redzes

traucējumi, anizokorija, deguna asiņošana, kuņģa asiņošana vai hematūrija, elpas trūkums vai sauss klepus, pankreatīts, nopietni aknu darbības traucējumi, dzelte, ādas tūska, ādas reakcija pret sauli, nieze, locītavu sāpes, krampji muskuļos, ginekomastija, menstruāli traucējumi, kāju tūska, asins recēšanas traucējumi un smaga alerģiska reakcija, osteoporoze.

13. TRAZODONI HYDROCHLORIDUM

https://www.zva.gov.lv/?id=588&top=588&MEKL_NOS=Trazodoni+hydrochloridum

Iespējamās blakusparādības (biežums nav zināms)

- Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi
Asinsainas izmaiņas (tai skaitā agranulocitoze, trombocitopēnija, eozinoflija, leikopēnija un anēmija)
- Imūnās sistēmas traucējumi
Alerģiskās reakcijas
- Endokrīnās sistēmas traucējumi
Neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms
- Metabolisma traucējumi
Hiponātriēmija, ķermeņa masas samazināšanās, anoreksija, pastiprināta ēstgriba
- Psihiskie traucējumi
Domas par pašnāvību vai pašnāvības mēģinājumi, apjukums, bezmiegs, dezorientācija, mānija, trauksme, nervozitāte, nemiers (kas ļoti reti saasinās līdz delīrijam), maldi, agresīva reakcija, halucinācijas, murgaini sapņi, samazināta dzimumtieksme, abstinences sindroms
- Nervu sistēmas traucējumi
Serotonīnerģiskais sindroms, krampji, ļaundabīgs neiroleptiskais sindroms, reibonis, vertigo, galvassāpes, miegainība, nemiers, samazināta modrība, trīce, redzes miglošanās, atmiņas traucējumi, mioklonuss, izteikta afāzija, parestēzija, distonija, garšas sajūtas pārmaiņas
- Sirds funkcijas traucējumi
Sirds aritmijas (tai skaitā *Torsade de Pointes*, sirdsklauves, priekšlaicīgas sirds kambaru kontrakcijas, divi priekšlaicīgi ventrikulāri kompleksi pēc kārtas, ventrikulāra tahikardija), bradikardija, tahikardija, EKG izmaiņas (QT pagarināšanās)
- Asinsvadu sistēmas traucējumi
Ortostatiska hipotensija, hipertensija, samaņas zudums, krišanas epizodes
- Elpošanas sistēmas, krūškurvja un videnes slimības
Deguna gļotādas tūska, dispnoja
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi
Slikta dūša, vemšana, sausa mute, aizcietējums, caureja, dispepsija, vēdersāpes, gastroenterīts, pastiprināta siekalošanās, paralītiskais ileuss

- Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi
Aknu darbības traucējumi (tai skaitā dzelze un aknu šūnu bojājumi)5,
intrahepātiska holestāze
- Adas un zemādas bojājumi
Izsitumi uz ādas, nieze, hiperhidroze
- Muskuloskeletālās un saistaudu sistēmas bojājumi
Sāpes locekļos, muguras sāpes, mialģija, artralģija
- Nieru un izvades sistēmas traucējumi
Urinēšanas traucējumi
- Reproductīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības
Priapisms
- Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā
Vājums, tūska, gripai līdzīgi simptomi, nogurums, sāpes krūtīs, drudzis
- Izmeklējumi
Paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Vadlīnijās ietverti, Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

1. Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Latvijā apstiprinātās vispārējo manipulāciju tehnoloģijas

1. Asins ņemšana no pirksta (pēdas).
2. Asins ņemšana ar vēnas punkcijas palīdzību
4. Injekcija ādā, zemādā, zem gļotādas, muskulī.
5. Injekcija vēnā.
10. Medikamentu infūzija vēnā:
 - 10.1. infūzijas uzlikšana ar intravenozo kanīli.
11. Punkcijas:
 - 11.26. lumbālpunkcija.
12. Vēnas kateterizācija.

2. Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi

Kardioloģija

Latvijā apstiprinātās kardioloģijas tehnoloģijas

1. Pulsa frekvences un arteriālā spiediena noteikšana.
4. Elektrokardiogrammas ar 12 novadījumiem pieraksts.

Miega traucējumu diagnostikā izmantojamās MT

Polisomnogrāfija MT 16-101

3. Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

Latvijā apstiprinātās laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskās tehnoloģijas

1.1. Imūnķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

- La/ IK 078
- La/ IK 079
- La/ IK 080
- La/ IK 091
- La/ IK 092
- La/ IK 093
- La/ IK 094
- La/ IK 096
- La/ IK 134

La/ IK 137
La/ IK 201
La/ IK 218
La/ IK 270
La/ IK 463
La/ IK 476
La/ IK 477
La/ IK 551
La/ IK 580
La/ IK 583
La/ IK 650
La/ IK 651

1.4. Ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/ Kim 006
La/ Kim 042
La/ Kim 053
La/ Kim 055
La/ Kim 080
La/ Kim 086
La/ Kim 103
La/ Kim 113
La/ Kim 124
La/ Kim 130
La/ Kim 164
La/ Kim 170
La/ Kim 214
La/ Kim 227
La/ Kim 245
La/ Kim 246

1.5. Fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/ FiK 020
La/ FiK 025
La/ FiK 037
La/ FiK 038
La/ FiK 043
La/ FiK 053
La/ FiK 054
La/ FiK 090

1.7. Morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas.

La/ MOR 012
La/ MOR 061

4. Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi

Radioloģija

- 83. Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- 84. Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- 85. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- 86. Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- 112. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
- 113. Magnētiskās rezonanses angiogrāfija.
- 114. Magnētiskās rezonanses funkcionālie izmeklējumi ar papildus sekvencēm.
- 115. Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

Radionuklidā diagnostika un terapija

- 44. Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT).

22. Neuroloģijas medicīniskie pakalpojumi Latvijā apstiprinātās neuroloģijas tehnoloģijas

- 2. Ožas un garšas sajūtu pārbaude.
- 5. Muskuļu spēka izvērtējums un pārbaude ar speciāliem un instrumentāliem testiem pa muskuļu grupām.
- 6. Kustību koordinācijas un līdzsvara pārbaude ar testiem.
- 8. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude:
 - 8.1. Stereognozes un citu sarežģīto jušanas veidu pārbaude ar palīgierīcēm.
 - 8.2. Sāpju klīniskā pamata izmeklēšana un novērtēšana. MT 07-010
 - 8.3. Hronisku sāpju dinamiskā mērīšana un terapijas efektivitātes novērtēšana. MT 07-011
- 11. Tremora analīze un ekstrapiramidālās sistēmas izmeklēšana.
- 18. Elektroencefalogrāfija:
 - 18.3. ar standarta funkcionālajiem testiem:
 - 18.3.3. bērniem vecākiem par 7 gadiem un pieaugušiem.
- 33. Lumbālpunkcija.
- 34. Parkinsonisma slimības klīniskās izmeklēšanas medicīniskā tehnoloģija. MT 15-001

30. Rehabilitācijas medicīniskie pakalpojumi

Rehabilitācijas diagnostiskās tehnoloģijas

- 1. Instrumentālās gaitas analīzes medicīniskā tehnoloģija.
- Logopēdijas un audiologopēdijas tehnoloģijas
- Runas prasmes un valodas izmeklēšana. Valodas traucējumu diagnostika (45 – 60 min.)
- 3. Miofunkcionālā terapija (30 min.).
- 4. Elpošanas aparāta nostiprināšana (15 – 20 min.).
- 5. Rīšanas problēmu novēršana (20 – 30 min.).
- 6. Sīkās (pirkstu, rokas) motorikas attīstīšana, uzlabošana (15 – 20 min.).
- 7. Logoritmiskās metodes (20 – 30 min.).

8. Skaņas veidošana, automatizēšana un diferencēšana (30 – 45 min.).

9. Pasīvā vārdu krājuma precizēšana un paplašināšana (20 min.).

10. Ekspresīvās runas iemaņu veidošana (20 min.).

11. Sensoro funkciju uzlabošana un atjaunošana (30 min.).

Psiholoģijas tehnoloģijas

1. Primārā konsultācija ar pacientu, vecākiem, piederīgajiem, medicīnas personālu, iegūstot primāro informāciju, lai izstrādātu psihologa darba virzienus vai uzdevumus (60 min.).

3. Eksperimentāli psiholoģiskā pārbaude – kognitīvo spēju diagnostika, novērtējot uztveres, atminās, uzmanības un domāšanas procesus (60 min.).

4. Datu apstrāde – kopainas izveide, balstoties uz testu rezultātiem un iegūto informāciju (60 min.).

5. Individuālais konsultatīvais darbs – psiholoģiskā atbalsta sniegšana, pozitīva emocionālā stāvokļa veicināšana, adekvāta stresa un krīzes situācijas pārdzīvošana, pielāgošanās izmaiņām (45 – 60 min.).

6. Personības emocionālās un intelektuālās sfēras individuāla korekcijas nodarbība (45 min.).

8. Noslēguma konsultācija – darbības izvērtēšana (45 – 60 min.).

9. Slēdzienu un rekomendāciju izstrāde (20 min.).