



**Hội Bệnh Alzheimer và Rối Loạn Thần Kinh Nhận thức
Việt Nam**
www.alzvietnam.org

**HƯỚNG DẪN
CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ
SA SÚT TRÍ TUỆ
2018**

NỘI DUNG

Giới thiệu

PGS.TS. Vũ Anh Nhị

Phần 1: Mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo

TS. Trần Công Thắng

Phần 2: Hướng dẫn về tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ

PGS.TS. Dương Đình Chính, PGS.TS. Nguyễn Đình Toàn

Phần 3: Chỉ định và giá trị các test đánh giá nhận thức, hành vi và hoạt động sống trong sa sút trí tuệ

GS.TS. Phạm Thắng

Phần 4: Vai trò của bệnh sử, thăm khám và cận lâm sàng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ – Đánh giá ảnh hưởng của bệnh kết hợp trong sa sút trí tuệ

BSCCK2. Nguyễn Thị Phương Nga, BSCCK2. Nguyễn Văn Thành

Phần 5: Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer: thuốc và các can thiệp khác

PGS.TS. Nguyễn Trọng Hưng

Phần 6: Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của sa sút trí tuệ mạch máu: thuốc và các can thiệp khác

TS. Trần Công Thắng

GIỚI THIỆU

BAN SOẠN THẢO

- Trưởng ban: PGS Vũ Anh nhị- GS Phạm Thắng
- Tổng Thư ký: TS Trần Công Thắng
- Thành viên: PGS Nguyễn Trọng Hưng, PGS Nguyễn Văn Liệu, PGS Nguyễn Đình Chính, PGS Nguyễn Đình Toàn, TS Lê Văn Tuấn, BS CK2 Nguyễn Thị Phương Nga, BS CK2 Trần Trung Thành, BS CK2 Nguyễn Văn Thành.

Sa sút trí tuệ (SSTT) là nhóm bệnh đang ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe và chất lượng sống của con người Việt Nam và Thế giới. Theo báo cáo World Alzheimer Report 2015, cứ mỗi 3 giây là thế giới có 1 người bị SSTT (Theo DSM-5 là Rối loạn thần kinh nhận thức điển hình). Nghiên cứu dịch tễ học ở phía Bắc do GS Phạm Thắng và ở phía Nam Việt Nam do PGS Vũ Anh Nhị tiến hành đã ghi nhận tỉ lệ sa sút trí tuệ chiếm 4,8-5% ở người trên 60 tuổi, như vậy Việt Nam chúng ta hiện đang có khoảng 500.000 người trên 60 tuổi bị sa sút trí tuệ. Số lượng này càng lớn hơn khi chúng ta tính chung cho tất cả độ tuổi vì rối loạn thần kinh nhận thức ngoài nguyên nhân lão hóa (ví dụ gây ra bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do Parkinson, thể Lewy, ...) thì còn có rất nhiều nguyên nhân khác gây ra cho người mọi lứa tuổi như bệnh lý mạch máu não, chấn thương sọ não, viêm nhiễm, chuyển hóa...

Từ khi ca bệnh SSTT đầu tiên được phát hiện vào năm 1906 đến nay, rất nhiều nghiên cứu sinh bệnh học, chẩn đoán và điều trị bệnh lý SSTT được tiến hành. Do đó, công tác chẩn đoán và điều trị bệnh lý SSTT không ngừng được cải thiện và nâng cao. Tiếp cận và cập nhật các nghiên cứu để đề ra các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị phù hợp cho bệnh lý SSTT là một việc làm cần thiết của các Hội chuyên khoa SSTT trên thế giới.

Năm 2018, lần đầu tiên Hội Bệnh Alzheimer Và Rối Loạn Thần Kinh Nhận Thức Việt Nam tổ chức xây dựng “Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Sa sút trí tuệ” nhằm mang đến cho các đồng nghiệp một cái nhìn thống nhất của các chuyên gia trong lĩnh vực SSTT tại Việt Nam về vấn đề chẩn đoán và điều trị SSTT hiện nay. Hướng dẫn 2018 này được xây dựng dựa trên cập nhật các bằng chứng nghiên cứu tốt nhất và tập trung vào các vấn đề chính sau:

1. *Tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ.*
2. *Chỉ định và giá trị các test đánh giá trong sa sút trí tuệ.*
3. *Vai trò của bệnh sử, thăm khám và cận lâm sàng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ – Đánh giá ảnh hưởng của bệnh kết hợp trong sa sút trí tuệ*
4. *Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer*
5. *Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của sa sút trí tuệ mạch máu*

BAN SOẠN THẢO

QUY TRÌNH & PHÂN CÔNG SOẠN THẢO BẢN HƯỚNG DẪN ĐẦY ĐỦ

Trình tự	Nội dung	Người thực hiện
Mở đầu	Giới thiệu & mục tiêu của cẩm nang hướng dẫn	PGS Vũ Anh Nhị
Chiến lược	Kế hoạch thu thập và đánh giá chứng cứ	TS Trần Công Thắng
Tiêu chuẩn chẩn đoán	<p>Tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ</p> <p>Tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán các thể SSTT:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bệnh Alzheimer (AD), - Các SSTT khác: SSTT Trán-Thái dương (FTD), SSTT thể Lewy (DLB) và SSTT do bệnh Parkinson (PDD), SSTT mạch máu (VaD), SSTT sau Chấn thương sọ não (Dementia after TBI). 	<p>PGS Nguyễn Đình Toàn</p> <p>TS Dương Đình Chinh</p>
Chẩn đoán	<ul style="list-style-type: none"> - Test tầm soát SSTT - Các test đánh giá chức năng nhận thức đặc hiệu - Test đánh giá hành vi tâm thần - Test đánh giá hoạt động sống 	GS Phạm Thắng
	<ul style="list-style-type: none"> - Vai trò của bệnh sử và thăm khám trong chẩn đoán. - Đánh giá ảnh hưởng của bệnh kết hợp - Vai trò của các Cận lâm sàng (Hình ảnh học, Biomarkers, di truyền Genetics) trong từng nguyên nhân Sa sút trí tuệ. 	<p>BS CK2 Nguyễn Thị Phương Nga</p> <p>BS CK2 Nguyễn Văn Thành</p>
Điều trị	Điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer: thuốc và các can thiệp khác	PGS Nguyễn Trọng Hưng
	Điều trị suy giảm nhận thức của SSTT mạch máu: thuốc và các can thiệp khác	TS Trần Công Thắng

PHẦN 1

MỨC ĐỘ BẰNG CHỨNG & HẠNG KHUYẾN CÁO

Hội đồng chuyên gia của Hội Bệnh Alzheimer và Rối loạn nhận thức thần kinh Việt Nam thống nhất mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ này như sau.

Theo cách phân loại mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo cho thực hành lâm sàng (Clinical Practice) của hội TK Châu Âu (EFNS) 2004¹ và hội Thần Kinh Mỹ (AAN) 2011:²

Bằng chứng khoa học cho khảo sát chẩn đoán và điều trị được đánh giá dựa trên mức độ chắc chắn (mức độ I, II, III và IV) của các nghiên cứu có định hướng trước (prespecified), và các khuyến cáo được phân ra theo độ mạnh của bằng chứng (hạng A, B, hoặc C). Trong trường hợp các câu hỏi lâm sàng quan trọng nhưng không có đủ bằng chứng phù hợp, khuyến cáo “điểm thực hành tốt- Good Practice Point- GPP” sẽ được cho dựa vào kết quả nghiên cứu và sự đồng thuận của nhóm chuyên gia. Toàn bộ khuyến cáo được đồng thuận bởi hội đồng xây dựng Hướng dẫn.

A. Mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo dành cho các phương pháp chẩn đoán

Bảng 1: Mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo dành cho các phương pháp chẩn đoán

Bằng chứng	Định nghĩa
Mức độ I	Một nghiên cứu tiền cứu phổ rộng (trong cộng đồng) ở người nghi ngờ mắc bệnh, dùng tiêu chuẩn vàng để xác định, khảo sát được đánh giá mù- không biết biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân, và các khảo sát thích hợp được dùng để chẩn đoán xác định.
Mức độ II	Một nghiên cứu tiền cứu phổ hẹp (trên lâm sàng) ở người nghi ngờ mắc bệnh hoặc một nghiên cứu hồi cứu được thiết kế tốt trên phổ rộng những người đã được chẩn đoán xác định (tiêu chuẩn vàng) so sánh với nhóm chứng phổ rộng, khảo sát được đánh giá mù- không biết biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân, và các khảo sát thích hợp được dùng để chẩn đoán xác định.
Mức độ III	Bằng chứng từ một nghiên cứu hồi cứu có nhóm người nghi ngờ mắc bệnh cũng như nhóm chứng phổ hẹp và khảo sát được đánh giá mù- không biết biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân.
Mức độ IV	Các nghiên cứu có thiết kế trong đó các khảo sát không được đánh giá mù hoặc bằng chứng được cung cấp bởi 1 ý kiến chuyên gia hoặc nghiên cứu mô tả loạt ca (không có nhóm chứng).
Khuyến cáo	Định nghĩa
Hạng A	<i>Có lợi/có giá trị tiên đoán hoặc không có lợi/có giá trị tiên đoán</i> Kết quả rõ ràng từ ít nhất 1 nghiên cứu loại I hoặc ít nhất 2 nghiên cứu loại II hàng định.
Hạng B	<i>“Rất có thể” có lợi/có giá trị tiên đoán hoặc không có lợi/có giá trị tiên đoán</i> Kết quả rõ ràng từ ít nhất 1 nghiên cứu loại II hoặc rất nhiều nghiên cứu loại III.
Hạng C	<i>“Có thể” có lợi/có giá trị tiên đoán hoặc không có lợi/có giá trị tiên đoán</i> Kết quả từ ít nhất 2 nghiên cứu loại III.
GPP (Good practice points)	Khuyến cáo thực hành lâm sàng tốt nhất dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và đồng thuận của nhóm chuyên gia.

B. Mức độ bằng chứng và hạng khuyến cáo dành cho các thử nghiệm lâm sàng.

Bảng 2: Mức độ bằng chứng và mức độ khuyến cáo dành cho các thử nghiệm lâm sàng

Bằng chứng	Định nghĩa
Mức độ I	Một thử nghiệm lâm sàng tiền cứu trên một quần thể đại diện, thiết kế nghiên cứu đủ độ mạnh, ngẫu nhiên, đối chứng, đánh giá kết cục theo phương pháp mù <i>hoặc</i> một báo cáo đánh giá hệ thống (systemic review) các thử nghiệm lâm sàng tiền cứu trên một quần thể đại diện, thiết kế nghiên cứu đủ độ mạnh, ngẫu nhiên, đối chứng, đánh giá kết cục theo phương pháp mù. Đồng thời phải thỏa mãn thêm các điều kiện sau: <ul style="list-style-type: none"> a. Phân cấp mù ngẫu nhiên b. Kết cục tiên phát được định nghĩa rõ ràng c. Tiêu chuẩn loại trừ/đưa vào được định nghĩa rõ ràng. d. Không bị mất mẫu quá tiêu chuẩn (ít nhất 80% cỡ mẫu hoàn thành nghiên cứu) và sự chùng chéo số lượng đủ thấp để sai lầm thấp nhất. e. Các đặc điểm nên liên quan được trình bày và có sự tương đương cơ bản giữa các nhóm điều trị hoặc có sự hiệu chỉnh thống kê phù hợp cho sự khác nhau.
Mức độ II	Một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu trên một quần thể đại diện, đánh giá kết cục theo phương pháp mù, thỏa các điều kiện a-e phía trên <i>hoặc</i> một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng trong một quần thể đại diện nhưng thiếu một trong các điều kiện a-e.
Mức độ III	Tất cả các thử nghiệm có đối chứng khác (bao gồm đối chứng trong bệnh sử tự nhiên được định nghĩa rõ ràng hoặc đối chứng bằng một nhóm bệnh nhân khác) trên một quần thể đại diện, ở đây đánh giá kết cục độc lập với việc điều trị bệnh nhân.
Mức độ IV	Bằng chứng từ các nghiên cứu không đối chứng, nghiên cứu hàng loạt ca, báo cáo từng ca, hoặc ý kiến chuyên gia.
Khuyến cáo	Định nghĩa
Hạng A	<i>Xác lập là hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại.</i> Kết quả rõ ràng từ ít nhất 1 nghiên cứu loại I hoặc ít nhất 2 nghiên cứu loại II kết quả hằng định (consistence).
Hạng B	<i>“Rất có thể” hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại.</i> Kết quả rõ ràng từ ít nhất 1 nghiên cứu loại II hoặc rất nhiều nghiên cứu loại III.
Hạng C	<i>“Có thể” hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại.</i> Kết quả từ ít nhất 2 nghiên cứu loại III.
GPP (Good practice points)	Khuyến cáo thực hành lâm sàng tốt dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và đồng thuận của nhóm chuyên gia.

Tài liệu tham khảo

1. Brainin M, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004, 11: 577–581.
2. AAN (American Academy of Neurology). 2011. *Clinical Practice Guideline Process Manual*, 2011 Ed. St. Paul, MN: The American Academy of Neurology.

PHẦN 2

HƯỚNG DẪN VỀ TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ

A. Chọn tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ (Rối loạn thần kinh nhận thức điển hình) theo tiêu chuẩn DSM 5.

Cẩm nang chẩn đoán và thống kê các rối loạn tâm thần (DSM- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) được Hội Tâm thần học Hoa Kỳ (APA) đưa ra lần đầu tiên vào năm 1952. Cùng với sự tiến bộ của khoa học và công tác chẩn đoán, lần lược các cẩm nang tiếp theo DSM II (1968), DSM III (1980), DSM IV (1994), DSM IV- R (2000) được ra đời. Tiêu chuẩn DSM IV đã hỗ trợ rất nhiều cho công tác chẩn đoán các rối loạn tâm thần nói chung và bệnh lý sa sút trí tuệ nói riêng. Chẩn đoán SSTT dùng trong các nghiên cứu và thực hành lâm sàng đã dựa chủ yếu vào tiêu chuẩn DSM IV. Từ năm 2000, nhận thấy nhiều hạn chế của DSM IV, một nhóm nghiên cứu của APA đã được thành lập để xây dựng tiêu chuẩn DSM mới và đến năm 2013, DSM 5 đã ra đời với nhiều điểm tiến bộ. Trong DSM 5, các tiêu chuẩn trắc nghiệm TK tâm lý dùng để đánh giá suy giảm nhận thức hành vi và các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh được xây dựng một cách cụ thể để ứng dụng vào thực tế lâm sàng. Nên DSM 5 sẽ là một tiêu chuẩn vàng vững chắc cho các nghiên cứu và thực hành lâm sàng.

DSM 5 là một bộ tiêu chuẩn chẩn đoán mới. Riêng trong lĩnh vực rối loạn thần kinh nhận thức, những thay đổi tích cực của DSM 5, song hành với thành tựu khoa học về thần kinh nhận thức, rất phù hợp cho ứng dụng trong lâm sàng và nghiên cứu hiện nay. Trên thực hành lâm sàng, khái niệm SSTT tương ứng với chẩn đoán Rối loạn TK nhận thức điển hình theo DSM 5.

Nghiên cứu của Eramudugolla R và CS (2017)¹:

Thiết kế: Nghiên cứu đánh giá trên mẫu quần thể với 1644 người trưởng thành độ tuổi từ 72-78 tuổi. Lưu đồ tiêu chuẩn chẩn đoán sử dụng các dữ liệu tâm thần kinh, tiền sử bệnh, theo dõi đánh giá nhận thức và phỏng vấn người cung cấp thông tin. Những người đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trong một chẩn đoán trên sẽ được đánh giá lại bởi những chuyên gia – các nhà thần kinh học. Trong những tình huống phức tạp sẽ lấy thêm ý kiến đồng thuận với các bác sĩ tâm thần.

Kết quả: Lưu đồ đã phân loại chính xác suy giảm thần kinh nhận thức nặng theo DSM-5 (Diện tích dưới đường cong (AUC) = 0.95, 95% khoảng tin cậy (CI) 0.92–0.97), sa sút trí tuệ theo DSM-IV (AUC = 0.91, 95% CI 0.85–0.97), suy giảm thần kinh nhận thức nhẹ theo DSM-5 (AUC = 0.75, 95% CI 0.70–0.80), và suy giảm nhận thức nhẹ theo IWG (AUC = 0.76, 95% CI 0.72–0.81) khi so sánh với chẩn đoán của chuyên gia.

Chẩn đoán sa sút trí tuệ của chuyên gia sử dụng tiêu chuẩn DSM-5 đã chồng lấp với 90% những trường hợp chẩn đoán theo tiêu chuẩn DSM-IV, nhưng dẫn đến tăng thêm 127% trong chẩn đoán so với DSM-IV. Các case được chẩn đoán thêm có sự suy giảm trí nhớ, ngôn ngữ và các hoạt động dùng công cụ trong cuộc sống hằng ngày ít hơn so với những case đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo DSM-IV cho sa sút trí tuệ. Tiêu chuẩn DSM-5 cho suy giảm thần kinh nhận thức nhẹ chồng lấp lên 83% của suy giảm nhận thức nhẹ và làm tăng thêm 19% các case được chẩn đoán. Những case tăng thêm này có sự khác biệt mơ hồ về chức năng nhận thức so với những trường hợp suy giảm nhận thức nhẹ, bao gồm nhận thức xã hội kém.

Kết luận: tiêu chuẩn chẩn đoán suy giảm thần kinh nhận thức theo DSM-5 có thể đưa vào lưu đồ đo lường tâm thần trong quần thể. Chẩn đoán của các chuyên gia sử dụng suy giảm thần kinh nhận thức theo DSM-5 bắt được đa số những trường hợp của sa sút trí tuệ theo DSM-IV và suy giảm nhận thức nhẹ MCI trong mẫu của chúng tôi, nhưng thêm được rất

nhiều trường hợp chẩn đoán mới. Điều đó cho thấy rằng tiêu chuẩn DSM-5 là rộng rãi hơn trong việc phân loại bệnh.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Tiêu chuẩn DSM-5 bao gồm nhiều thông tin lâm sàng hơn trong chẩn đoán suy giảm thần kinh nhận thức điển hình (còn gọi là SSTT) dẫn đến tỷ lệ chẩn đoán cao hơn nhưng với giá trị tiên đoán âm vẫn tốt.	Mức độ II	B

B. THUẬT NGỮ DÙNG TRONG HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG

Căn cứ vào thuật ngữ dùng trong các hướng dẫn lâm sàng bệnh lý sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức trên thế giới hiện nay, Ban soạn thảo quyết định vẫn sử dụng thuật ngữ:

- SA SÚT TRÍ TUỆ và
- SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ

cho các giai đoạn bệnh lý suy giảm nhận thức trong các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị trên lâm sàng.

Riêng thuật ngữ “Rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ” và “Rối loạn thần kinh nhận thức điển hình” như trong DSM-5 có thể dùng trong các nghiên cứu.

C. CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ THEO DSM-5 (2013)²

<p>A. Có bằng chứng suy giảm nhận thức đáng kể ở ít nhất 2 trong các lĩnh vực nhận thức (sự tập trung chú ý, chức năng điều hành, học tập và trí nhớ, chức năng ngôn ngữ, thị giác không gian và nhận thức xã hội) dựa trên:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Than phiền của người bệnh, hoặc của người thân, hoặc ghi nhận bởi bác sĩ về sự suy giảm rõ rệt chức năng nhận thức của bệnh nhân, và 2. Suy giảm đáng kể trong biểu hiện nhận thức, tốt nhất là được xác định các test tâm thần kinh đã được chuẩn hóa hoặc nếu không thì dựa trên đánh giá lâm sàng có chất lượng khác. <p>B. Suy giảm nhận thức làm ảnh hưởng đến tính độc lập trong các hoạt động hằng ngày (tức là cần sự hỗ trợ tối thiểu ở các hoạt động sống phức tạp như trả hóa đơn, dùng thuốc điều trị,...)</p> <p>C. Bệnh nhân không đang bị mê sảng, lú lẫn cấp</p> <p>D. Suy giảm nhận thức không phải do nguyên nhân tâm thần kinh khác (ví dụ trầm cảm hay tâm thần phân liệt).</p>
--

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ DO BỆNH ALZHEIMER (DSM 5)**

A. Thỏa mãn tiêu chuẩn SSTT

B. Suy giảm nhận thức khởi phát từ từ và tiến triển tăng dần ở ít nhất có 2 lĩnh vực nhận thức.

C. Thỏa mãn tiêu chuẩn có khả năng hoặc có thể bệnh Alzheimer dưới đây:

Chẩn đoán có khả năng bệnh Alzheimer nếu thỏa mãn một trong hai tiêu chuẩn sau, còn không thỏa mãn thì **chẩn đoán là có thể bệnh Alzheimer**:

1. Bằng chứng có đột biến gen gây bệnh Alzheimer từ tiền sử gia đình hoặc kiểm tra di truyền học.

2. Có cả ba tiêu chuẩn sau:

a. Bằng chứng rõ ràng giảm trí nhớ và khả năng học tập và ít nhất một trong các lĩnh vực nhận thức khác (dựa vào hỏi tiền sử và các test tâm thần kinh).

b. Tiến triển suy giảm nhận thức nặng dần liên tục và từ từ, không có thời kỳ bình nguyên kéo dài.

C. Không có bằng chứng của các nguyên nhân kết hợp khác (như không có bệnh lý thoái hóa thần kinh khác và các bệnh lý mạch máu não hoặc các rối loạn thần kinh, tâm thần khác hoặc các bệnh lý hệ thống gây suy giảm nhận thức).

D. Những rối loạn này không được giải thích phù hợp hơn bởi các bệnh lý mạch máu não, các bệnh lý thoái hóa thần kinh khác, tác dụng của một chất hoặc các bệnh lý tâm thần, thần kinh hoặc bệnh lý hệ thống khác.

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ THÙY TRÁN - THÁI DƯƠNG (DSM-5)**

- A. Thỏa mãn tiêu chuẩn bệnh lý SSTT.
- B. Rối loạn này có khởi phát từ từ và tiến triển tăng dần
- C. Có điều kiện (1) hoặc (2):
1. Thay đổi hành vi:
 - a. Có ba hoặc hơn các triệu chứng hành vi sau:
 - i. Giải ức chế hành vi
 - ii. Thờ ơ, hoặc chậm chạp
 - iii. Không có sự đồng cảm và thấu cảm
 - iv. Hành vi lặp lại, kiên trì, rập khuôn hoặc hành vi ép buộc, lễ nghi
 - v. Ăn bậy hoặc thay đổi chế độ ăn
 - b. Giảm nổi bật trong nhận thức xã hội và khả năng điều hành.
 2. Thay đổi ngôn ngữ
 - a. Giảm nổi bật khả năng ngôn ngữ, trong việc tạo lời nói, tìm từ, gọi tên vật, ngữ pháp hoặc hiểu từ.
- D. Bảo tồn tương đối khả năng học tập và trí nhớ và chức năng tri giác – vận động.
- E. Rối loạn này không được giải thích phù hợp hơn bởi các bệnh lý mạch máu não, các bệnh lý thoái hóa thần kinh khác, tác dụng của một chất hoặc các bệnh lý tâm thần, thần kinh hoặc bệnh lý hệ thống khác.

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ THỂ LEWY (DSM-5)**

A. Thỏa mãn tiêu chuẩn SSTT.

B. Rối loạn này có khởi phát từ từ và tiến triển tăng dần.

C. Thỏa mãn đồng thời tiêu chuẩn chẩn đoán cốt lõi và những tiêu chuẩn chẩn đoán gợi ý cho bệnh lý có khả năng hoặc có thể SSTT thể Lewy.

Nếu **chẩn đoán có khả năng SSTT thể Lewy** thì bệnh nhân phải có hoặc hai tiêu chuẩn cốt lõi hoặc một tiêu chuẩn gợi ý và một hoặc hơn các tiêu chuẩn cốt lõi.

Nếu **chẩn đoán có thể SSTT thể Lewy**, bệnh nhân chỉ có một tiêu chuẩn cốt lõi và một hoặc hơn tiêu chuẩn gợi ý.

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán cốt lõi:

a. Sự dao động nhận thức với những biến động rõ ràng của sự chú ý và tỉnh táo.

b. Ảo thị tái phát được hình thành một cách rõ ràng và chi tiết.

c. Các đặc điểm của hội chứng Parkinson tự phát, phải khởi phát sau biểu hiện suy giảm nhận thức.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán gợi ý:

a. Thỏa mãn tiêu chuẩn rối loạn hành vi trong giấc ngủ REM (trong pha chuyển động mắt nhanh khi ngủ).

b. Nhạy cảm với thuốc chống loạn thần nặng.

D. Rối loạn này không được giải thích phù hợp hơn bởi các bệnh lý mạch máu não, các bệnh lý thoái hóa thần kinh khác, tác dụng của một chất hoặc các bệnh lý tâm thần, thần kinh hoặc bệnh lý hệ thống khác.

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ MẠCH MÁU (DSM-5)**

- A. Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT.
- B. Đặc tính lâm sàng nhất quán với nguyên nhân mạch máu, được gợi ý bởi một trong hai biểu hiện sau:
1. Khởi phát của suy giảm nhận thức là tạm thời liên quan đến các biến cố mạch máu não.
 2. Bằng chứng của suy giảm nhận thức trội hơn trong các hoạt động chú ý phức tạp (bao gồm cả tốc độ xử lý) và chức năng điều hành thùy trán.
- C. Có bằng chứng tồn tại của các bệnh lý mạch máu não từ tiền sử, khám lâm sàng và/hoặc hình ảnh học thần kinh đủ để quy kết cho thiếu sót thần kinh nhận thức.
- D. Triệu chứng không được giải thích phù hợp hơn bởi các bệnh lý tại não hoặc bệnh lý hệ thống khác.

**TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ DO BỆNH PARKINSON (DSM-5)**

- A. Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT.
- B. Rối loạn xảy ra trong bối cảnh đã có bệnh Parkinson.
- C. Suy giảm nhận thức có khởi phát từ từ và tiến triển tăng dần.
- D. Rối loạn nhận thức này không phải do các bệnh lý nội khoa hoặc không giải thích phù hợp hơn bằng các bệnh lý tâm thần khác.
- Chẩn đoán có khả năng SSTT do bệnh Parkinson** được nêu ra nếu thỏa mãn tiêu chuẩn 1 và 2.
- Chẩn đoán có thể SSTT do bệnh Parkinson** được nêu ra nếu thỏa mãn tiêu chuẩn 1 hoặc tiêu chuẩn 2:
1. Không có bằng chứng của các nguyên nhân kết hợp khác (như không có bệnh lý thoái hóa thần kinh khác và các bệnh lý mạch máu não hoặc các rối loạn thần kinh, tâm thần khác hoặc các bệnh lý hệ thống gây suy giảm nhận thức).
 2. Bệnh Parkinson rõ ràng đi trước khởi phát của rối loạn thần kinh nhận thức.

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ DO CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO

A. Thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT.

B. Có bằng chứng chấn thương não – một tác động đến đầu và các cơ chế khác của chuyển động hoặc thay đổi chuyển động nhanh của não trong hộp sọ, với một hoặc hơn các tiêu chuẩn sau:

1. Mất sự thức tỉnh.

2. Mất trí nhớ sau chấn thương.

3. Rối loạn định hướng và lú lẫn.

4. Các dấu hiệu thần kinh (như hình ảnh học thần kinh cho thấy có tổn thương; cơn co giật mới khởi phát; nặng lên rõ của các cơn co giật đã có trước; khiếm khuyết thị trường; mất khứu giác; yếu nửa người)

C. Rối loạn nhận thức xảy ra tức thì sau khi chấn thương não hoặc tức thì sau khi sự thức tỉnh được phục hồi và kéo dài qua giai đoạn sau chấn thương cấp tính.

Tài liệu tham khảo

1. Eramudugolla R, et al. Evaluation of a research diagnostic algorithm for DSM-5 neurocognitive disorders in a population-based cohort of older adults. *Alzheimer's Research & Therapy* (2017) 9:15.
2. The correct citation for this book is American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

PHẦN 3

**CHỈ ĐỊNH VÀ GIÁ TRỊ CÁC TEST ĐÁNH GIÁ
NHẬN THỨC, HÀNH VI VÀ HOẠT ĐỘNG SỐNG
TRONG SA SÚT TRÍ TUỆ**

Trước một bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ, cần đánh giá nhận thức một cách kỹ lưỡng. Sự phù hợp giữa bệnh sử và đánh giá nhận thức gợi ý bệnh nhân có bị sa sút trí tuệ (SSTT) hay không. Khi hỏi bệnh sử thấy nghi ngờ SSTT, nhưng đánh giá nhận thức lại trong giới hạn bình thường, thì có thể là suy giảm nhận thức nhẹ, bệnh nhân có học vấn cao, trầm cảm, hoặc do người cung cấp thông tin không chính xác ¹. Ngược lại, khi đánh giá nhận thức gợi ý có SSTT nhưng bệnh nhân và gia đình lại không thấy có bất cứ vấn đề gì, thì có thể là tình trạng lú lẫn cấp, mức độ học vấn rất thấp, hoặc nhận định không đúng của gia đình ¹.

Đánh giá thần kinh tâm lý (neuropsychological assessment) có thể giúp trong các trường hợp khó. Việc đánh giá nhắc lại theo thời gian là một công cụ rất hữu ích.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Đánh giá nhận thức (cognitive assessment) rất quan trọng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ và phải được tiến hành ở tất cả các bệnh nhân than phiền suy giảm nhận thức.	Mức độ I	A

1. Các trắc nghiệm sàng lọc:

Mini-Mental State Examination (MMSE) và các trắc nghiệm sàng lọc SSTT khác có độ nhạy từ 75-92% và độ đặc hiệu từ 81-91% [2]. Mặc dù MMSE là trắc nghiệm được sử dụng nhiều nhất, một số trắc nghiệm sàng lọc khác cũng có khả năng tương đương và được cung cấp miễn phí. Điều quan trọng là bất kỳ trắc nghiệm nào cũng phải được xem xét trong bối cảnh cụ thể của bệnh nhân và biết được tình trạng “bình thường” trước đó của bệnh nhân; không có một điểm cắt nào được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân ³.

MMSE là trắc nghiệm đánh giá nhận thức được sử dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng ở Hoa Kỳ ^{4,5}. Thời gian để làm trắc nghiệm này vào khoảng 7 phút. MMSE cho phép đánh giá nhiều chức năng nhận thức khác nhau, bao gồm định hướng, trí nhớ, sự chú ý, tính toán, ngôn ngữ, và tái tạo hình ảnh.

Tổng điểm MMSE là 30 điểm. Điểm số dưới 24 là nghi ngờ có SSTT. Theo một nghiên cứu quy mô lớn tiến hành tại các bệnh viện, với điểm cắt 24, thì MMSE có độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu là 82% ⁶. Tuy nhiên, trắc nghiệm này không nhạy với SSTT giai đoạn sớm, và điểm số có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi và học vấn của bệnh nhân, cũng như ảnh hưởng bởi ngôn ngữ và giảm vận động và thị lực ⁷.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) là một trắc nghiệm sàng lọc, được thiết kế để phát hiện suy giảm nhận thức ở người già ⁸. MoCA được cung cấp online miễn phí và được dịch ra nhiều thứ tiếng tại trang web www.mocatest.org. MoCA có tổng điểm là 30 và thời gian để hoàn thành trắc nghiệm này khoảng 10 phút.

So với MMSE, MoCA nhạy hơn trong việc phát hiện suy giảm nhận thức nhẹ (MCI). MoCA cũng đánh giá nhiều chức năng nhận thức khác nhau, bao gồm trí nhớ, ngôn ngữ, sự

chú ý, nhận biết hình ảnh trong không gian và chức năng điều hành. Các nghiên cứu chuẩn hóa trắc nghiệm này chủ yếu được thực hiện trên những người suy giảm nhận thức nhẹ hoặc SSTT, nếu lấy điểm cắt là 26 (tổng điểm ≤ 25 được coi là bất thường) thì MoCA có độ nhạy cao ($\geq 94\%$) nhưng độ đặc hiệu thấp ($\leq 60\%$)[9]. Điểm cắt phải được điều chỉnh theo mức độ học vấn và các yếu tố khác ¹⁰.

Mini-Cog là một trắc nghiệm sàng lọc rất đơn giản, bao gồm hai nội dung: nhắc lại ba từ không gợi ý và vẽ đồng hồ ¹¹. Vẽ đồng hồ được xem là bình thường khi các số theo đúng thứ tự, kim đồng hồ chỉ đúng giờ theo yêu cầu. Cách cho điểm như sau:

- Nếu không nhắc lại được từ nào, coi như SSTT
- Nhắc lại đúng cả ba từ, coi như không SSTT
- Nhắc đúng 1-2 từ, thì dựa vào vẽ đồng hồ (vẽ đồng hồ bất thường thì coi như SSTT, bình thường coi như không SSTT)

Ưu điểm của Mini-Cog là có độ nhạy cao trong dự đoán SSTT, thời gian tương đối ngắn hơn so với MMSE, dễ thực hiện và ít bị ảnh hưởng bởi mức độ học vấn và ngôn ngữ của bệnh nhân [11]. Trong một nghiên cứu phân tích ngược trên dữ liệu của 1119 người già, người ta so sánh Mini-Cog được với MMSE (với điểm cắt là 25); kết quả cho thấy Mini-Cog có độ nhạy tương tự MMSE (76% so với 79%) và độ đặc hiệu cũng vậy (89% so với 88%) ¹².

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các trắc nghiệm sàng lọc có độ chính xác cao trong chẩn đoán sa sút trí tuệ nói chung.		GPP

2. Các trắc nghiệm đánh giá chức năng nhận thức đặc hiệu

2.1. Chú ý và tập chung.

Chú ý (attention) là khả năng hướng hoạt động nhận thức vào một việc nào đó mà không bị sao nhãng; tập trung (concentration) là khả năng duy trì sự chú ý trong một khoảng thời gian. Đánh giá sự chú ý rất quan trọng để phân tích các lĩnh vực nhận thức khác vì nếu bệnh nhân không chú ý sẽ ảnh hưởng đến việc nhận định các chức năng nhận thức khác, đặc biệt là trí nhớ và chức năng điều hành.

Để đánh giá sự chú ý đơn giản (simply memory) có thể sử dụng các trắc nghiệm như *trắc nghiệm đọc xuôi dãy số* (digit span forward) hoặc *đọc ngược dãy số* (digit span backward) ¹³. Để đánh giá sự chú ý phức tạp (complex attention) có thể sử dụng các trắc nghiệm như *nối điểm phần B* (trail making test B) ¹⁵ và *trắc nghiệm gạch bỏ chữ* (letter cancellation) ¹⁶.

2.2. Trí nhớ

- **Trí nhớ tức thì hay trí nhớ làm việc** (working memory) được đánh giá bằng các trắc nghiệm đánh giá sự chú ý¹³.
- **Trí nhớ gần** (recent memory) liên quan đến khả năng học thông tin mới. Để đánh giá trí nhớ gần, có thể sử dụng (1) các trắc nghiệm nhớ lời (verbal memory) như *nhớ danh sách từ* (word list recall), hoặc *nhớ câu truyện* (story recall); và (2) nhớ hình (visual memory) như *trắc nghiệm nhớ hình ảnh* (picture recall)^{13,14}.
- **Trí nhớ xa** (remote memory) đánh giá bằng cách yêu cầu bệnh nhân nói về các sự kiện lớn hoặc tên những nhân vật nổi tiếng^{13,14}.

2.3. Ngôn ngữ

Ngay trong quá trình hỏi bệnh đã có thể đánh giá sơ bộ chức năng ngôn ngữ của bệnh nhân. Các trắc nghiệm thường dùng để đánh giá ngôn ngữ là *trắc nghiệm định danh của Boston sửa đổi* (modified Boston naming)¹⁷, hoặc *trắc nghiệm nói lưu loát từ* (verbal fluency)¹⁸.

2.4. Nhận biết hình ảnh trong không gian (visuospatial function).

Để đánh giá chức năng này, có thể yêu cầu bệnh nhân vẽ lại những hình mẫu như hình lập phương, hình hai đa giác lồng vào nhau...¹⁴ hay làm *trắc nghiệm vẽ đồng hồ* (clock drawing test).

2.5. Chức năng điều hành (executive function)

Có thể được đánh giá bằng *trắc nghiệm đánh giá thùy trán* (frontal assessment battery).¹⁹

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Đánh giá thần kinh tâm lý (neuropsychological assessment) phải được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân trong giai đoạn sớm của bệnh.	Mức độ II	B
Đánh giá thần kinh tâm lý phải bao gồm đánh giá nhận thức tổng quát và đánh giá chi tiết từng lĩnh vực nhận thức.	Mức độ III	C

3. Trắc nghiệm đánh giá hành vi tâm thần

Các biểu triệu chứng rối loạn hành vi tâm thần rất hay gặp ở bệnh nhân sa sút trí tuệ giai đoạn muộn. Có nhiều bộ trắc nghiệm đánh giá những rối loạn này. *Bộ Trắc nghiệm đánh giá triệu chứng tâm thần* (NPI: neuropsychiatric inventory) được thiết kế để đánh giá những biểu hiện tâm thần ở bệnh nhân sa sút trí tuệ, bao gồm 12 mục: hoang tưởng, ảo giác, kích động, trầm cảm, lo âu, vô cảm, hưng phấn, mất kiểm chế, thay đổi cảm xúc, rối loạn vận động, hành vi bất thường ban đêm, hành vi ăn uống bất thường.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Đánh giá các triệu chứng hành vi tâm thần rất cần thiết trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị sa sút trí tuệ và phải được thực hiện ở mọi bệnh nhân.		GPP

4. Đánh giá hoạt động hàng ngày

Đánh giá hoạt động hàng ngày là một phần quan trọng trong quá trình chẩn đoán sa sút trí tuệ. Có nhiều thang điểm được thiết kế để đo lường mức độ hoạt động hàng ngày một cách khách quan. Những thang điểm này chủ yếu dựa vào phỏng vấn bản thân bệnh nhân và người chăm sóc họ.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Giảm hoạt động hàng ngày cơ bản (ADL) và hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ (IADL) do suy giảm nhận thức là một phần quan trọng trong quá trình chẩn đoán sa sút trí tuệ và phải được đánh giá ở tất cả bệnh nhân.		GPP

Hầu hết các thang điểm này tập trung đánh giá hai lĩnh vực: (1) các hoạt động hàng ngày cơ bản (kỹ năng tự chăm sóc bản thân như ăn, mặc, tắm rửa... và (2) các hoạt động hàng ngày có sử dụng công cụ, dụng cụ (kỹ năng sử dụng các công cụ, quản lý tiền bạc, mua bán...). Phổ biến nhất là thang điểm hoạt động hàng ngày cơ bản (ADL) và hoạt động hàng ngày có sử dụng dụng cụ (IADL). Có thể sử dụng các thang điểm này để theo dõi sự thay đổi hoạt động hàng ngày trong sa sút trí tuệ.

Tài liệu tham khảo

1. Knopman DS. The initial recognition and diagnosis of dementia. Am J Med 1998;104:2S.
2. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive Test to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2015; 175:1450.
3. Larson E. ACP Journal Club. Review: Brief screening test for dementia have pooled sensitivity of 76% to 92% and specificity of 81% to 91%. Ann Intern Med 2015; 163:JC 10.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12:189.
5. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Mini mental state examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. Mayo Clin Proc 1996; 71:829.
6. Anthony JC, LeResche L. et al. . Limits of mini mental state as screening test for dementia and delirium among hospital patients. Psycho Med 1982; 12:397.
7. Freidl W, Schmidt R. et al. MMSE: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. J Clin Epidemiol 1996; 49:73.

8. Nasredine ZS et al. MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695.
9. David DH et al. MoCA for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane database Syst Rev* 2015; CD010775.
10. Rossetti HC et al. Normative data for the MoCA in a population-based sampl. *Neurology* 2011; 77:1272.
11. Borson S, Scanlan J et al. The Mini-Cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multilingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1021.
12. Borson et al. The Mini-Cog as screening for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1451.
13. Strub RL, Black FW. *The mental state examination in neurology*, 2nd ed, FA Davis, Philadelphia 1989.
14. Mendez MF, Cummings JL. *Mental state examination*. In: *Dementia: A Clinical Approach*, Butterworth Heinemann, Philadelphia 2003.
15. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd edition: Administration and Scoring Manual, Psychological Corporation, San Antonio 1997.
16. Uttl B et al. Letter cancellation performance across the adult life span. *Clin Neuropsychol* 2001; 15:521.
17. Kaplan E et al. *Boston Naming Test*, Lea & Febiger, Philadelphia 1983.
18. Cerhan et al. Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 2002;16:35.
19. Dubois B, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55:1621.

**BỆNH SỬ, THĂM KHÁM VÀ CẬN LÂM SÀNG
TRONG CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ**

1. Chẩn đoán sớm:

Chẩn đoán kịp thời là chẩn đoán được xác lập khi bệnh nhân hoặc người thân nhận biết những triệu chứng và đi khám bệnh, hoặc triệu chứng được nhận biết bởi thầy thuốc.

Các nghiên cứu cho thấy có một khoảng trống có ý nghĩa từ lúc khởi phát triệu chứng đến lúc được chẩn đoán, đặc biệt là ở sa sút trí tuệ khởi phát sớm. Thầy thuốc đa khoa cần cảnh giác với các triệu chứng suy giảm nhận thức ở người ≥ 75 tuổi. Tầm soát suy giảm nhận thức trong cộng đồng giúp chẩn đoán sớm. Tuy nhiên, chương trình tầm soát có thể gây tâm lý lo lắng cho cộng đồng, gia tăng nhu cầu cần được chăm sóc y tế sớm hơn. Một tổng quan hệ thống¹ không thấy thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nào đánh giá lợi ích – bất lợi của tầm soát suy giảm nhận thức trong cộng đồng. Do đó, không đủ bằng chứng ủng hộ việc tầm soát suy giảm nhận thức trong cộng đồng.

Đột quy làm tăng nguy cơ suy giảm nhận thức, và suy giảm nhận thức sau đột quy làm tăng nguy cơ sa sút trí tuệ. Suy giảm nhận thức mạch máu (vascular cognitive impairment) là suy giảm nhận thức do tất cả các thể của bệnh lý mạch máu não (bao gồm đột quy và không đột quy), từ suy giảm nhận thức nhẹ đến sa sút trí tuệ. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh toàn bộ của suy giảm nhận thức mạch máu ở bệnh nhân đột quy cao hơn so với ở bệnh nhân có bệnh mạch máu não không đột quy. Tỷ lệ này tùy thuộc vào thời điểm đánh giá sau đột quy, số lần đột quy và phương pháp đánh giá, từ 61% trong giai đoạn cấp tính đến 21- 66% từ sau ba tháng đến 14 năm. Pendlebury và Rothwell phân tích gộp 73 nghiên cứu cho thấy tần suất sa sút trí tuệ sau đột quy từ 7,4% trong các nghiên cứu ở dân số bị đột quy lần đầu và không có sa sút trí tuệ trước đó đến 41,3% trong các nghiên cứu dựa vào số liệu bệnh viện ở bệnh nhân đột quy tái phát (có hay không có sa sút trí tuệ trước đột quy)².

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không nên tầm soát sa sút trí tuệ cho toàn bộ cộng đồng	Mức độ III	C
Thầy thuốc tiếp cận với người cao tuổi nên cảnh giác với suy giảm nhận thức đặc biệt ở người ≥ 75 tuổi.	Mức độ III	B
Người cần được đánh giá tầm soát sa sút trí tuệ bao gồm người có khiếm khuyết về nhận thức hoặc hành vi tiến triển gợi ý sa sút trí tuệ được ghi nhận bởi người đó, người thân/người chăm sóc hoặc thầy thuốc.		GPP
Tất cả các bệnh nhân có tiền sử đột quy hoặc con thoáng thiếu máu não trên lâm sàng được xem là có nguy cơ suy giảm nhận thức mạch máu.	Mức độ I	A
Tất cả bệnh nhân bị đột quy hoặc con thoáng thiếu máu não nên được tầm soát suy giảm nhận thức mạch máu.	Mức độ II	A

2. Vai trò của hệ thống y tế trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân sa sút trí tuệ³:

- Chẩn đoán sa sút trí tuệ thường có thể được thực hiện bởi hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu (bác sĩ đa khoa, bác sĩ gia đình) dựa vào:
 - Thông tin bệnh sử từ bệnh nhân, người thân gần gũi, người chăm sóc.
 - Loại trừ sảng, trầm cảm.
 - Đánh giá khiếm khuyết nhận thức bằng các thang tiêu chuẩn.
 - Chẩn đoán phân biệt.
 - Phát hiện các trường hợp suy giảm nhận thức có thể điều trị được bằng các xét nghiệm thường quy ở bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ.

- Cần chuyển bệnh nhân đến các cơ sở chuyên khoa (phòng khám sa sút trí tuệ, phòng khám tâm thần lão khoa ...) trong những trường hợp sau:
 - Cần chẩn đoán phân biệt sa sút trí tuệ với các tình trạng giả sa sút trí tuệ (như trầm cảm, sáng)
 - Cần chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể sa sút trí tuệ khác
 - Sa sút trí tuệ tiến triển nhanh (đánh giá bệnh Creutzfeldt–Jakob ...)
 - Triệu chứng hành vi, tâm thần nặng hoặc không đáp ứng với điều trị
 - Cần những can thiệp hoặc điều trị chuyên biệt.

3. Vai trò của bệnh sử trong chẩn đoán sa sút trí tuệ:

Sa sút trí tuệ là một chẩn đoán lâm sàng khi có suy giảm ít nhất 1 lĩnh vực nhận thức so với trước đó ảnh hưởng chức năng xã hội và/hoặc nghề nghiệp.

Những thay đổi sớm về nhận thức, cảm xúc, năng lực có thể được nhận biết bởi bệnh nhân, gia đình và bạn bè, bác sĩ nội khoa tổng quát hoặc người chăm sóc, hoặc bác sĩ chuyên khoa. Chẩn đoán sớm phụ thuộc vào thu thập thông tin về bệnh sử từ nhiều nguồn khác nhau^{3,4}

Đánh giá bệnh sử toàn diện bao gồm:

- Bệnh sử từ bệnh nhân
- Bệnh sử từ người biết rõ bệnh nhân (người thân, người chăm sóc) bằng các thang điểm được chuẩn hóa (phần 3).
- Đánh giá nhận thức, tâm thần-hành vi, hoạt động sống hàng ngày bằng các thang điểm được công nhận (phần 3).
- Thăm khám tổng quát và thần kinh.
- Loại trừ sáng và trầm cảm.
- Tiền sử y khoa, thuốc đang dùng, bệnh kèm theo, tình trạng học vấn, tiền sử gia đình.

Bệnh sử từ bệnh nhân và người cung cấp thông tin nên tập trung vào:

- Các khiếm khuyết nhận thức.
- Thời điểm khởi phát, diễn tiến.
- Ảnh hưởng lên hoạt động sống hàng ngày. Trong giai đoạn sớm, các hoạt động sử dụng công cụ như quản lý tiền bạc, dùng thuốc, mua sắm, quản lý nhà cửa, nấu ăn, sử dụng phương tiện đi lại bị ảnh hưởng trước. Các hoạt động sống cơ bản như ăn uống, vệ sinh, mặc quần áo ... bị ảnh hưởng trong giai đoạn muộn.
- Các triệu chứng không nhận thức có liên quan: ảo giác thị giác ở bệnh nhân sa sút trí tuệ thể Lewy, hành vi mất ức chế không phù hợp ở bệnh nhân sa sút trí tuệ trán-thái dương, các triệu chứng của bệnh Parkinson ở bệnh nhân sa sút trí tuệ liên quan bệnh Parkinson, lạm dụng rượu.
- Các thuốc hướng thần như benzodiazepines có thể gây lú lẫn ở người cao tuổi.
- Suy giáp và trầm cảm thường gây khiếm khuyết nhận thức, do đó các bệnh nhân nghi ngờ bị sa sút trí tuệ cần được tầm soát các triệu chứng suy giáp như thay đổi cân nặng, rối loạn giấc ngủ, cảm xúc không ổn định.

4. Vai trò của thăm khám tổng quát và khám thần kinh

- Khám tổng quát và khám thần kinh giúp chẩn đoán nguyên nhân của suy giảm nhận thức, hay nói cách khác giúp phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ do các nguyên nhân khác và với các bệnh đi kèm. Bảng 1 liệt kê các biểu hiện khi thăm khám lâm sàng có thể đi kèm với khiếm khuyết nhận thức gợi ý chẩn đoán nguyên nhân suy giảm nhận thức⁴.
- Giúp loại trừ sáng, trầm cảm.

- Khám thần kinh giúp đánh giá những rối loạn đi kèm và hỗ trợ đánh giá giai đoạn của sa sút trí tuệ. Trong giai đoạn trung bình và nặng, bệnh nhân thường thờ ơ không nói, tiêu không tự chủ và nằm một chỗ. Các biến chứng thường gặp như hít sặc, suy dinh dưỡng, loét tì đè, huyết khối tĩnh mạch sâu và nhiễm trùng. Các biến chứng này là những nguyên nhân trực tiếp gây tử vong ở bệnh nhân sa sút trí tuệ.

Bảng 1: Các biểu hiện gợi ý chẩn đoán ở bệnh nhân rối loạn nhận thức

Các biểu hiện khi thăm khám	Gợi ý chẩn đoán
Khám thần kinh bình thường	Bệnh Alzheimer
Các khiếm khuyết thần kinh khu trú	Sa sút trí tuệ mạch máu
Hội chứng Parkinson xuất hiện sớm (trong vòng 1 năm đầu sau khi khởi phát suy giảm nhận thức), kèm chức năng nhận thức dao động và loạn thần sớm	Sa sút trí tuệ thể Lewy
Dị cảm hướng lên, đau lưng, yếu chi, sụt cân	Thiếu Vitamine B12
Dáng đi thất điều và dạng chân đế, tiêu không kiểm soát	Tràn dịch não thất áp lực bình thường
Dùng thuốc hướng thần như benzodiazepine, kháng cholinergic	Tác dụng bất lợi của thuốc
Giảm khí sắc, tự ti, ngôn ngữ chậm chạp	Trầm cảm
Mệt mỏi, kém chịu lạnh, bón, tăng cân, rụng lông tóc	Suy giáp
Chấn thương đầu trong vòng 3 tháng trước, đau đầu, co giật, yếu nửa người, phù gai	Máu tụ dưới màng cứng
Tiền sử nghiện rượu, rung giật nhãn cầu hoặc yếu cơ trong hốc mắt, đi và đứng dạng chân đế	Hội chứng Wernicke-Korsakoff
Tiền sử có hành vi tình dục nguy cơ cao hoặc lạm dụng chất, tăng phản xạ gân cơ, mất phối hợp vận động, bệnh thần kinh ngoại biên	Sa sút trí tuệ liên quan HIV
Tiền sử có hành vi tình dục nguy cơ cao hoặc lạm dụng chất, giảm phản xạ gân cơ, mất phối hợp vận động, bệnh thần kinh ngoại biên, gai thị bất thường, giảm cảm giác sâu	Giang mai thần kinh
Nhập viện hoặc bệnh lý cấp tính gần đây, mất tập trung chú ý, bất thường hành vi có tính dao động, rối loạn ý thức	Sảng

5. Vai trò của đánh giá các bệnh kèm theo:

Có rất ít nghiên cứu đánh giá tần suất của các bệnh đi kèm và ảnh hưởng của các bệnh đó lên sa sút trí tuệ không do bệnh Alzheimer. Có sự tương quan mạnh giữa tình trạng nội khoa và tình trạng suy giảm nhận thức và việc điều trị các bệnh đi kèm có thể giúp cải thiện chức năng nhận thức ở bệnh nhân sa sút trí tuệ.

Bệnh nhân sa sút trí tuệ thường có các bệnh nội khoa đi kèm như bệnh tim mạch, hô hấp, rối loạn điện giải, nhiễm trùng, viêm khớp, các bệnh lý thần kinh khác, rối loạn giấc ngủ, té ngã, tác dụng bất lợi do thuốc⁷.

Trầm cảm thường gặp ở người cao tuổi cũng như người sa sút trí tuệ, đặc biệt là sa sút trí tuệ mạch máu⁸, sa sút trí tuệ trán-thái dương⁹, sa sút trí tuệ bệnh Parkinson¹⁰. Do đó các thầy thuốc thần kinh nên biết cách nhận diện trầm cảm.

Sa sút trí tuệ bệnh Parkinson thường gặp các tình trạng té ngã, hạ huyết áp tư thế, tiêu không kiểm soát và ảo giác¹¹.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Chẩn đoán sa sút trí tuệ đòi hỏi đánh giá toàn diện nhằm chẩn đoán sớm, đánh giá các biến chứng và xác định nguyên nhân của sa sút trí tuệ.		GPP
<p>Chẩn đoán sa sút trí tuệ đòi hỏi một đánh giá toàn diện bao gồm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bệnh sử từ bệnh nhân - Bệnh sử từ người thân gần gũi hoặc người chăm sóc - Đánh giá nhận thức, tâm thần-hành vi, hoạt động sống hàng ngày bằng các thang điểm được công nhận - Thăm khám tổng quát và thần kinh. - Loại trừ sáng và trầm cảm. - Tiền sử y khoa, thuốc đang dùng, bệnh kèm theo, tình trạng học vấn, tiền sử gia đình. - Các xét nghiệm cận lâm sàng và hình ảnh học phù hợp. <p>Mục tiêu là loại trừ những nguyên nhân có thể đảo ngược được, là xác định nguyên nhân sa sút trí tuệ.</p>		GPP
<p>Chẩn đoán sa sút trí tuệ thường có thể được thực hiện bởi hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu (bác sĩ đa khoa, bác sĩ gia đình).</p> <p>Cần chuyển đến các cơ sở chuyên khoa (phòng khám sa sút trí tuệ, phòng khám tâm thần, phòng khám lão khoa ...) trong những trường hợp sau:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cần chẩn đoán phân biệt sa sút trí tuệ với các tình trạng giả sa sút trí tuệ (trầm cảm, sáng) - Cần chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể sa sút trí tuệ khác - Sa sút trí tuệ tiến triển nhanh (bệnh Creutzfeldt–Jakob ...) - Triệu chứng hành vi, tâm thần nặng hoặc không đáp ứng với điều trị - Cần những can thiệp hoặc điều trị chuyên biệt. 		GPP
Khám thần kinh đặc biệt quan trọng có thể giúp phân biệt sa sút trí tuệ (với sáng, trầm cảm) và chẩn đoán nguyên nhân sa sút trí tuệ.	Mức độ III	C
Các hội chứng kết hợp với sa sút trí tuệ có thể gợi ý chẩn đoán nguyên nhân sa sút trí tuệ.	Mức độ IV	C
<ul style="list-style-type: none"> - Đánh giá các bệnh kết hợp có ý nghĩa quan trọng ở bệnh nhân sa sút trí tuệ tại thời điểm chẩn đoán và trong quá trình diễn tiến của bệnh. - Các bệnh kết hợp có thể làm suy giảm nhận thức nặng hơn và gây triệu chứng hành vi-tâm thần ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. 		GPP GPP
Nên đánh giá các bệnh kết hợp và các biểu hiện tâm thần (trầm cảm và loạn thần) tại thời điểm chẩn đoán và định kỳ sau đó, nhằm quản lý tốt nhất các tình trạng này.	Mức độ II	B

6. Vai trò của cận lâm sàng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ:

Một số cận lâm sàng nhất định cần thiết được thực hiện thường quy ở bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ được đồng thuận khuyến cáo¹². Không có bằng chứng ủng hộ việc dùng

các xét nghiệm máu chuyên biệt khác một cách thường quy để đánh giá bệnh nhân sa sút trí tuệ.

- Mục đích của cận lâm sàng:
 - Loại trừ các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ có thể điều trị hoặc can thiệp được. Tuy nhiên, thống kê 39 nghiên cứu trên > 7000 ca thấy rằng nguyên nhân có thể điều trị được chỉ chiếm 9% và chỉ có 0,6% ca điều trị khỏi¹³.
 - Giúp loại trừ một số chẩn đoán phân biệt thường gặp như sa sút trí tuệ.
 - Hỗ trợ chẩn đoán thể sa sút trí tuệ.
- Các cận lâm sàng chẩn đoán và đánh giá sa sút trí tuệ gồm:
 - Xét nghiệm máu và các xét nghiệm khác
 - Hình ảnh học cấu trúc
 - Hình ảnh học chức năng
 - Khảo sát dịch não tủy
 - Điện não
 - Khảo sát gen
 - Sinh thiết não

Các khảo sát sâu bao gồm hình ảnh học, dịch não tủy, điện não, khảo sát gen, sinh thiết não được thực hiện nhằm chẩn đoán thể sa sút trí tuệ và nên được đánh giá bởi chuyên gia có kinh nghiệm.

6.1 Các xét nghiệm máu:

Các xét nghiệm thường quy cho tất cả các trường hợp nghi ngờ sa sút trí tuệ bao gồm công thức máu toàn bộ, tốc độ lắng máu hoặc C-reactive protein (CRP), chức năng thận và điện giải, calcium huyết thanh, đường máu, các xét nghiệm chức năng gan, các xét nghiệm chức năng tuyến giáp và nồng độ vitamine B12, folate.

Bất thường nồng độ vitamine B12 và chức năng tuyến giáp thường được xem là bệnh đi kèm vì có thể ảnh hưởng chức năng nhận thức.

Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai và HIV nên được thực hiện trong trường hợp bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc biểu hiện lâm sàng gợi ý hoặc sa sút trí tuệ khởi phát sớm ở người trẻ.

Các xét nghiệm phân tích nước tiểu, tìm kim loại nặng nên được thực hiện khi bệnh cảnh lâm sàng gợi ý.

Các dấu ấn sinh học khác giúp hỗ trợ chẩn đoán sa sút trí tuệ gồm xét nghiệm gen allele apolipoprotein-E ε4, nồng độ tau và β-amyloid trong dịch não tủy đối với bệnh Alzheimer và điện não đối với bệnh Creutzfeld-Jakob. Các xét nghiệm này không được thực hiện thường quy mà được chỉ định tùy từng trường hợp cụ thể^{14,15}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các xét nghiệm máu thường quy bao gồm: <ul style="list-style-type: none"> - Công thức máu, tốc độ máu lắng hoặc CRP (C-reactive protein), điện giải đồ, canxi, đường huyết, chức năng gan, chức năng thận. - Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp. - Định lượng vitamin B12 và folate huyết thanh. 		GPP

Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai hoặc HIV nên được thực hiện trong trường hợp sa sút trí tuệ người trẻ, người có nguy cơ hoặc biểu hiện lâm sàng gợi ý.		GPP
XQ ngực hoặc điện tim tùy thuộc bệnh cảnh lâm sàng. Nên làm điện tim nếu dùng thuốc kháng men acetylcholinesterase.		GPP

6.2 Hình ảnh học:

- Vai trò của khảo sát hình ảnh học:
 - Giúp xác định các nguyên nhân có thể điều trị được¹³.
 - Hỗ trợ chẩn đoán thể sa sút trí tuệ.
 - Hình ảnh học cũng giúp phát hiện sớm sa sút trí tuệ nhờ những thay đổi cấu trúc và chức năng nhu mô não xảy ra trước khi xuất hiện các khiếm khuyết nhận thức trên lâm sàng.
- Các khảo sát hình ảnh học gồm hình ảnh học cấu trúc và hình ảnh học chức năng.

6.2.1 Hình ảnh học cấu trúc:

2 loại hình ảnh học cấu trúc chính là CT và cộng hưởng từ (MRI). Cộng hưởng từ tốn kém hơn nhưng cho hình ảnh các sang thương cấu trúc, nhồi máu và tổn thương chất trắng tốt hơn¹⁶. Với các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện nay thì MRI đang trở thành điều kiện cần thiết trong quy trình chẩn đoán sa sút trí tuệ.

Mục đích khảo sát hình ảnh học cấu trúc ở bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ:

- Loại trừ một sang thương cấu trúc não (khối choán chỗ, máu tụ dưới màng cứng, tràn dịch não thất áp lực bình thường) gây suy giảm nhận thức có thể điều trị ngoại khoa được. Các báo cáo tổng quan cho thấy 2,2% - 5% các trường hợp sa sút trí tuệ được xác định nguyên nhân bằng hình ảnh học cấu trúc^{13,17}. Bệnh cảnh lâm sàng gợi ý gồm bệnh sử, các dấu thần kinh sớm, co giật, suy giảm nhận thức tiến triển nhanh. Tuy nhiên, các dấu hiệu lâm sàng gợi ý các sang thương cấu trúc thường có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp¹⁸ do đó hình ảnh học trở nên cần thiết trong quy trình chẩn đoán sa sút trí tuệ.
- Hình ảnh học hỗ trợ chẩn đoán thể sa sút trí tuệ, đặc biệt là phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ mạch máu và sa sút trí tuệ trán-thái dương. Độ nhạy và độ đặc hiệu tùy thuộc phương pháp đánh giá (thị giác, đo thể tích hoặc điểm ảnh ba chiều) và vùng giải phẫu được khảo sát.
 - Đối với chẩn đoán bệnh Alzheimer, một phân tích gộp trên 100 nghiên cứu cho thấy teo hồi hải mã dù được đánh giá bằng các phương pháp khác nhau trên hình ảnh học cấu trúc đều hỗ trợ chẩn đoán bệnh Alzheimer (kể cả giai đoạn sớm), với tỷ lệ chồng lấp giữa hai nhóm bệnh Alzheimer và nhóm chứng < 6%.¹⁹
 - Hình ảnh học cấu trúc cung cấp bằng chứng của bệnh lý mạch máu não vốn là điều kiện cần để chẩn đoán sa sút trí tuệ mạch máu, như các nhồi máu vỏ, lỗ khuyết, và sang thương chất trắng²⁰. Tuy nhiên, độ tin cậy giữa những người đọc thấp, tương quan giữa vị trí và độ nặng của sang thương với chẩn đoán còn chưa rõ ràng. Hình ảnh học có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp < 50% cho chẩn đoán sa sút trí tuệ mạch máu^{21,22}. Do đó cần lý giải cẩn thận các sang thương bệnh lý mạch máu não trong mối tương quan với diễn tiến và bệnh cảnh lâm sàng, đặc biệt trong trường hợp sa sút trí tuệ hỗn hợp.
 - Đặc điểm hình ảnh học trong sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ bệnh Parkinson là teo vỏ não thùy trán lan đến thùy thái dương, thùy chẩm và vùng dưới vỏ. Teo hải mã gặp trong khoảng 50% trường hợp dù không rõ rệt như trong bệnh Alzheimer. Teo thùy chẩm là điểm khác biệt duy nhất với bệnh Alzheimer. Do đó hình ảnh học cấu trúc không

giúp ích nhiều trong chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ bệnh Parkinson^{23,24}

- Teo thùy trán và thái dương trên CT và MRI có độ chuyên biệt cao nhưng độ nhạy thấp trong chẩn đoán sa sút trí tuệ trán-thái dương (Kipps CM và cộng sự, 2009)²⁵.
- Tăng tín hiệu bất thường của nhân đuôi và/hoặc bào sẫm trên chuỗi xung khuếch tán (DWI) và FLAIR trên MRI giúp chẩn đoán bệnh Creutzfeldt–Jakob^{26,27}
- Ngoài ra cộng hưởng từ thường được dùng để hỗ trợ chẩn đoán sớm (mục 7).

6.2.2 Hình ảnh học chức năng:

Hình ảnh học chức năng phát hiện những biến đổi chức năng mô não. Single-photon emission computed tomography (SPECT) hoặc positron emission tomography (PET) xác định vùng bị giảm chuyển hóa hoặc giảm tưới máu, chứng tỏ có tổn thương hoặc chết tế bào. SPECT được thực hiện với những chất đánh dấu khác nhau.

- SPECT tưới máu với chất đánh dấu hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) và 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET có thể hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp xét nghiệm thường quy và hình ảnh học cấu trúc không giúp chẩn đoán thể sa sút trí tuệ.

Một tổng quan hệ thống cho thấy HMPAO SPECT có độ nhạy là 77.1% và độ chuyên biệt là 89% trong chẩn đoán bệnh Alzheimer; độ nhạy 71% và độ chuyên biệt 76% chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ mạch máu; độ nhạy 71% và độ chuyên biệt 78% chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ trán-thái dương²⁸. Các nghiên cứu khác gợi ý rằng SPECT tưới máu hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp “có thể” bệnh Alzheimer²⁹. Người bị hội chứng Down có thể có bất thường trên SPECT giống như bệnh nhân bệnh Alzheimer do đó khảo sát này không giúp ích ở nhóm bệnh nhân này.

Hình ảnh học đánh giá sự bắt giữ chất vận chuyển dopamine ở thể vân-chất đen trên SPECT với chất đánh dấu iodine I 123-radiolabeled 2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) giúp phân biệt bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ thể Lewy với độ nhạy và độ chuyên biệt cao^{30,31}. Bệnh nhân sa sút trí tuệ kết hợp với duy nhất hội chứng Parkinson trên lâm sàng và có hình ảnh giảm bắt giữ chất vận chuyển dopamine trên SPECT giúp chẩn đoán “rất có thể” sa sút trí tuệ thể Lewy³².

Không có bằng chứng cho thấy SPECT giúp chẩn đoán phân biệt sa sút trí tuệ với suy giảm nhận thức nhẹ (MCI)³³.

- FDG-PET cho thấy những vùng giảm chuyển hóa glucose ở vùng thái dương trên/sau và đỉnh, vỏ não hồi đai và hồi trước chêm đặc trưng cho bệnh Alzheimer. Trong giai đoạn tiến triển của bệnh Alzheimer có giảm chuyển hóa ở thùy trán. 18FDG-PET có độ nhạy 93% và độ chuyên biệt 63% khi đối chiếu với chẩn đoán bệnh học của bệnh Alzheimer³⁴.

- FDG-PET chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể sa sút trí tuệ khác với độ chuyên biệt trên 95% trong giai đoạn sớm³⁵. PET scan làm tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của các tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng, với độ nhạy khoảng 90% và độ chuyên biệt 70% trong các nghiên cứu so sánh với giải phẫu bệnh^{36,37}. Tuy nhiên đây là một khảo sát tốn kém và xâm lấn và chưa được sử dụng rộng rãi. Ngoài ra, bằng chứng gần đây không ủng hộ dùng 18F-FDG-PET một cách thường quy trong chẩn đoán bệnh Alzheimer^{38,39,40}.

- Nhấp nháy đồ cơ tim với chất đánh dấu ¹²³Iodine-MIBG cho thấy giảm phân bố thần kinh giao cảm hậu hạch ở tim trong bệnh thể Lewy. Độ nhạy 69% và độ chuyên biệt 87% phân biệt sa sút trí tuệ thể Lewy với bệnh Alzheimer, độ nhạy 77% và chuyên biệt 94% đối với những trường hợp nhẹ (MMSE > 21). Tuy nhiên cần đánh giá cẩn thận trong những trường hợp có yếu tố kết hợp có thể ảnh hưởng kết quả MIBG như bệnh tim thiếu máu cục

bộ, suy tim, đái tháo đường, bệnh thần kinh ngoại biên, dùng thuốc labetalol, reserpine, chống trầm cảm ba vòng^{41,42}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Nên chỉ định hình ảnh học cấu trúc (cắt lớp điện toán, CT hoặc cộng hưởng từ, MRI) ở bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ để loại trừ các nguyên nhân khác ở não và giúp chẩn đoán thể sa sút trí tuệ.		GPP
Hiện nay khảo sát hình ảnh học được lựa chọn ở bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ là MRI hơn là CT. Tuy nhiên, nếu không có MRI hoặc bệnh nhân có chống chỉ định với MRI thì CT có thể có lợi giúp loại trừ các tổn thương choán chỗ, các nhồi máu mạch máu lớn và tràn dịch não thất.		GPP
Một protocol MRI tiêu chuẩn gồm chuỗi xung T1 độ phân giải cao, T2, FLAIR, T2* chuỗi xung gradient echo. Không chỉ định thuốc cản từ thường quy. DWI và FLAIR có thể giúp xác định nhồi máu mới, biến đổi vỏ não/hạch nền trong bệnh Creutzfeldt–Jakob.		GPP GPP GPP
Teo thùy thái dương trên T1 đứng ngang (coronal T1) củng cố chẩn đoán bệnh Alzheimer.	Mức độ II	A
Không loại trừ bệnh Alzheimer nếu chỉ dựa vào kết quả của CT hoặc MRI.		GPP
Bằng chứng của bệnh lý mạch máu não trên hình ảnh học cấu trúc được dùng để hỗ trợ chẩn đoán.	Mức độ III	C
Không có đặc điểm hình ảnh học MRI cấu trúc đặc trưng cho sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ bệnh Parkinson. Không teo thùy thái dương trong có thể giúp phân biệt sa sút trí tuệ thể Lewy với bệnh Alzheimer	Mức độ II Mức độ II	A A
Teo thùy trán-thái dương nặng kiểu “lưỡi dao” (knife-edge) kèm dẫnร่อง trán não thất bên gợi ý sa sút trí tuệ trán-thái dương.	Mức độ II	A
Các trường hợp sa sút trí tuệ điển hình không cần khảo sát SPECT hoặc PET imaging. Xem xét khảo sát FDG-PET hoặc SPECT tưới máu nếu chưa rõ thể sa sút trí tuệ dù đã khảo sát hình ảnh học chức năng: • Nghi ngờ bệnh Alzheimer: FDG-PET hoặc HMPAO SPECT • Nghi ngờ sa sút trí tuệ thể Lewy: ¹²³ I-FP-CIT SPECT • Nghi ngờ sa sút trí tuệ trán-thái dương: FDG-PET hoặc SPECT tưới máu.	Mức độ I Mức độ I Mức độ III	B A C
Nếu không có ¹²³ I-FP-CIT SPECT thì xem xét chỉ định nhấp nháy đồ cơ tim với chất đánh dấu ¹²³ I-MIBG.	Mức độ I	A

6.3 Khảo sát dịch não tủy:

- Mục tiêu của khảo sát dịch não tủy là giúp chẩn đoán sớm và hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp chẩn đoán không rõ ràng.

- Xét nghiệm tế bào, protein, đường và điện di protein dịch não tủy được thực hiện khi nghi ngờ sa sút trí tuệ do viêm mạch, viêm nhiễm (giang mai thần kinh, HIV/AIDS, nhiễm borrelia thần kinh), bệnh lý huyết học hoặc mất myelin⁴³.
- Hầu hết các nghiên cứu trên các dấu ấn sinh học dịch não tủy gồm định lượng tau, tau phosphoryl hóa và beta-amyloid 1-42. Trong bệnh Alzheimer thường gặp giảm nồng độ amyloid β -42 và tăng tau toàn phần hoặc phospho-tau trong dịch não tủy. Độ nhạy và độ chuyên biệt của amyloid β -42 trong chẩn đoán bệnh Alzheimer khi so sánh với nhóm chứng là 86% và 90%. Độ nhạy và độ chuyên biệt của tau toàn phần là 81% và 90%. Độ nhạy và độ chuyên biệt của phospho tau là 80% và 92%. Kết hợp amyloid β -42 và tau toàn phần cho độ nhạy 85-94% và độ chuyên biệt 83-100% cao hơn⁴⁴. 3 dấu ấn sinh học này có độ nhạy cao trong phân biệt bệnh Alzheimer với giảm trí nhớ theo tuổi, trầm cảm và sa sút trí tuệ do nguyên nhân khác nhưng độ chuyên biệt thấp trong phân biệt với các thể sa sút trí tuệ khác gồm sa sút trí tuệ trán-thái dương, sa sút trí tuệ bệnh Parkinson và sa sút trí tuệ mạch máu⁴⁵. Ngoài ra người ta còn lo ngại về độ tin cậy và chuẩn hóa xét nghiệm giữa các phòng xét nghiệm khác nhau⁴⁶.
- Protein 14-3-3 trong dịch não tủy có liên quan với sự chết tế bào thần kinh nhanh chóng cấp tính và hầu hết các nghiên cứu cho thấy có độ nhạy và độ chuyên biệt cao (đều 90%) chẩn đoán bệnh Creutzfeldt–Jakob⁴⁷. Do đó, khảo sát dịch não tủy nên được thực hiện trong trường hợp nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob hoặc sa sút trí tuệ tiến triển nhanh.
- Alpha-synuclein được nghiên cứu như là một dấu ấn sinh học dịch não tủy giúp chẩn đoán sa sút trí tuệ thể Lewy nhưng kết quả cho đến nay không thuyết phục⁴⁸.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không nên khảo sát dịch não tủy một cách thường quy để chẩn đoán sa sút trí tuệ. Khảo sát dịch não tủy có thể được chỉ định nếu nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob hoặc trường hợp sa sút trí tuệ tiến triển nhanh.		GPP
Nếu chẩn đoán thể sa sút trí tuệ không rõ ràng và nghi ngờ bệnh Alzheimer thì xem xét khảo sát dịch não tủy đánh giá: <ul style="list-style-type: none"> • tau toàn phần/tau toàn phần và phospho-tau 181; và • amyloid β1-42/amyloid β1-42 và amyloid β1-40 	Mức độ II	B
Khảo sát tau toàn phần và protein 14-3-3 được khuyến cáo trong trường hợp sa sút trí tuệ tiến triển nhanh nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob.		GPP

6.4 Điện não:

Điện não được nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với lão hóa bình thường và chẩn đoán phân biệt với các thể sa sút trí tuệ khác.

Điện não lúc nghỉ thường bất thường lan tỏa và không đặc trưng ở bệnh nhân sa sút trí tuệ. Trong các nghiên cứu khác nhau, điện não không giúp chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với lão hóa bình thường⁴⁹.

Tuy nhiên, điện não có thể có ích trong một số trường hợp. Bất thường điện não gặp trong sáng với sóng chậm biên độ lớn⁵⁰. Điện não đặc trưng của bệnh Creutzfeldt–Jakob là các phức hợp nhọn-sóng 3 pha hoặc 2 pha tần số 1Hz đối xứng toàn thể và có tích chu kỳ.

Sự hiện diện của các phức hợp nhọn-sóng có tính chu kỳ này có độ nhạy 67% và độ chuyên biệt 86% đối với bệnh Creutzfeldt–Jakob^{51,52}.

Điện não bất thường với hoạt động chậm 1 hay 2 thùy trán và thái dương nhưng không đặc hiệu cho sa sút trí tuệ trán-thái dương⁵³.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Điện não không được sử dụng thường quy ở bệnh nhân sa sút trí tuệ.		GPP
Điện não được khuyến cáo trong trường hợp sa sút trí tuệ tiến triển nhanh nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob, sảng, sa sút trí tuệ trán-thái dương hoặc đánh giá cơ giết ở bệnh nhân sa sút trí tuệ	Mức độ III	B

6.5 Khảo sát gene:

- Đối với bệnh Alzheimer:

Các đột biến gene amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PS1), presenilin 2 (PS2) chiếm 50% các trường hợp bệnh Alzheimer khởi phát sớm có tính gia đình⁵⁴.

Apolipoprotein E là một lipoprotein trong não có vai trò sửa chữa bao thần kinh (Mann và cộng sự, 1996). Có 3 kiểu gene thường gặp mã hóa cho Apolipoprotein E là ApoE ε2 ApoE ε3 ApoE ε4. Allel ApoE ε4 là yếu tố nguy cơ của bệnh Alzheimer khởi phát muộn, nhưng nó không phải là điều kiện cần và đủ để gây bệnh⁵⁵. Hiện không có bằng chứng ủng hộ việc khảo sát thường quy gene ApoE4 (Apolipoprotein E) để chẩn đoán sa sút trí tuệ và can thiệp giảm nguy cơ sa sút trí tuệ. Kiểu gen APOE không có độ nhạy hoặc độ đặc hiệu cao khi được sử dụng như là test chẩn đoán duy nhất bệnh Alzheimer. Do đó nó không được khuyến cáo như là một phương tiện chẩn đoán thường quy đối với bệnh Alzheimer khởi phát sớm hay muộn lẻ tẻ^{56,57}.

Chẩn đoán tử thiết những trường hợp sa sút trí tuệ gia đình có giá trị để chẩn đoán và tư vấn. Khảo sát các bệnh nhân sa sút trí tuệ gia đình và người thân khỏe mạnh có nguy cơ nên được thực hiện dưới sự tư vấn chuyên khoa, đồng thuận và ở các trung tâm chuyên khoa. Có thể khảo sát gene ở người không triệu chứng có nguy cơ trong gia đình mang gene đột biến.

- Đối với sa sút trí tuệ trán-thái dương, hiện đã xác định 5 gene đột biến liên quan di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, và trong tương lai sẽ có những gene liên quan được xác định. Do đó không loại trừ nguyên nhân do gene ngay cả khi không phát hiện gene đột biến. Đột biến gene protein tau (microtubule-associated protein tau, MAPT) và gene progranulin (GRN) trên nhiễm sắc thể 17 là nguyên nhân quan trọng của sa sút trí tuệ trán-thái dương, chiếm 10 – 25% các trường hợp sa sút trí tuệ trán-thái dương gia đình và 5 – 10% tất cả các trường hợp sa sút trí tuệ trán-thái dương⁵⁸.

- 10 – 15% trường hợp bệnh Creutzfeldt–Jakob do đột biến gene PRNP trên nhiễm sắc thể 20⁵⁹.

- Bệnh tiểu động mạch não gây nhồi máu dưới vỏ và bệnh não chất trắng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường (CADASIL) là nguyên nhân di truyền thường gặp nhất của đột quy và sa sút trí tuệ mạch máu, do đột biến gene NOTCH3⁶⁰.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không nên khảo sát gen thường quy khi đánh giá bệnh nhân sa sút trí tuệ		GPP
Không khuyến cáo khảo sát gene ApoE thường quy để chẩn đoán sa sút trí tuệ và để đánh giá nguy cơ tiến triển ở người suy giảm nhận thức nhẹ.	Mức độ II	B
Tầm soát đột biến gen gây bệnh đã biết có thể được thực hiện ở người có kiểu hình phù hợp hoặc tiền sử gia đình sa sút trí tuệ di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Việc này được thực hiện ở các trung tâm chuyên khoa, bệnh nhân và người thân được tư vấn thỏa đáng và ký đồng thuận.		GPP

6.6 Sinh thiết não:

Trong một số trường hợp chọn lọc đặc biệt, sinh thiết não (thường vỏ não thùy trán không ưu thế) có thể xem xét là cần thiết khi nghi ngờ sa sút trí tuệ do tình trạng viêm, nhiễm trùng, chuyển hóa có thể điều trị được nhưng không thể chẩn đoán bằng các phương tiện khác. Một nghiên cứu hồi cứu sinh thiết cho chẩn đoán trong 57% trường hợp, 11% có biến chứng như chảy máu hoặc co giật⁶¹. Tuy nhiên chú ý rằng trong nhóm được chọn lọc thực hiện sinh thiết não này thì tỷ lệ nguyên nhân có thể điều trị được thấp chỉ khoảng 10%.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Sinh thiết não để chẩn đoán chỉ nên được xem xét ở một số bệnh nhân chọn lọc mà sa sút trí tuệ được cho là do nguyên nhân có thể đảo ngược được mà không thể được chẩn đoán bằng phương pháp khác.		GPP

7. Suy giảm nhận thức nhẹ:

Suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment, MCI) hay rối loạn nhận thức thần kinh nhẹ (DSM 5) là tình trạng suy giảm một hay nhiều lĩnh vực nhận thức nhưng không hoặc rất ít ảnh hưởng hoạt động sử dụng công cụ hàng ngày, không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ⁶². Thuật ngữ suy giảm nhận thức nhẹ thể quên (amnesic MCI) là một hội chứng trong đó khiếm khuyết trí nhớ là nổi trội; trong suy giảm nhận thức thể không quên (nonamnesic MCI), các khiếm khuyết chức năng nhận thức khác (ngôn ngữ, thị giác không gian, điều hành) nổi trội⁶³.

Người suy giảm nhận thức nhẹ có nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ. Sau 2 – 5 năm, nguy cơ tương đối (RR) của sa sút trí tuệ là 3,3, nguy cơ tương đối của bệnh Alzheimer là 3,0⁶⁴. Có bằng chứng cho thấy những thay đổi bệnh học bắt đầu xuất hiện nhiều năm trước khi sa sút trí tuệ. Tuy nhiên, 14,4% - 38% trường hợp suy giảm nhận thức nhẹ diễn tiến ổn định hoặc trở về bình thường⁶⁵. Thách thức cho các nhà lâm sàng là làm sao xác định yếu tố tiên đoán tốt khả năng tiến triển thành sa sút trí tuệ ở người suy giảm nhận thức nhẹ.

Những than phiền chủ quan về nhận thức từ bệnh nhân và người thân gần gũi là điều kiện cần của hầu hết các tiêu chuẩn chẩn đoán thường dùng nhưng không đủ xác định chẩn đoán⁶⁶. Do đó, cần kết hợp bệnh sử với những công cụ đánh giá nhận thức ngắn gọn được công nhận nhằm tránh chẩn đoán quá mức hoặc bỏ qua suy giảm nhận thức nhẹ⁶⁷.

Do những công cụ đánh giá nhận thức đơn giản có độ nhạy cao hơn là độ chuyên biệt nên bệnh nhân (+) qua các test đánh giá này cần được đánh giá sâu hơn và toàn diện hơn về chức năng nhận thức và hoạt động chức năng. Bằng chứng về khiếm khuyết hoạt động chức năng ảnh hưởng hoạt động sống hàng ngày là yếu tố cần thiết giúp phân biệt sa sút trí tuệ với suy giảm nhận thức nhẹ.

Suy giảm nhận thức nhẹ có thể là giai đoạn đầu của bệnh Alzheimer hoặc thứ phát do các quá trình bệnh lý khác (thuốc, ngưng thở khi ngủ, trầm cảm, bệnh lý nội khoa khác...) ⁶⁸. Do đó, nhà lâm sàng cần thực hiện đánh giá y khoa để xác định các yếu tố nguy cơ của suy giảm nhận thức nhẹ có thể đảo ngược được.

7.1 Vai trò của bệnh sử:

- Thu thập thông tin về bệnh sử từ nhiều nguồn khác nhau:
 - Bệnh sử từ bệnh nhân
 - Bệnh sử từ người biết rõ bệnh nhân (người thân, người chăm sóc).
 - Đánh giá chức năng nhận thức bằng các thang điểm được công nhận
 - Thăm khám
 - Tiền sử y khoa: thuốc đang dùng, sang, trầm cảm, bệnh lý nội khoa khác có thể gây suy giảm nhận thức.
- Bệnh sử từ bệnh nhân và người cung cấp thông tin nên tập trung vào:
 - Các khiếm khuyết nhận thức,
 - Thời điểm khởi phát, diễn tiến,
 - Ảnh hưởng lên hoạt động sống hàng ngày.
- Bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ phải được theo dõi định kỳ để đánh giá sự thay đổi của chức năng nhận thức, xác định sự tiến triển thành sa sút trí tuệ và thay đổi điều trị. Chưa có bằng chứng về khoảng cách thời gian giữa các lần theo dõi đánh giá định kỳ. Chúng tôi dựa vào tỷ lệ tiến triển sa sút trí tuệ để khuyến cáo dựa trên đồng thuận.

7.2 Vai trò của các dấu ấn sinh học:

Xác định các dấu ấn sinh học giúp phân tầng nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ có ý nghĩa tiên lượng quan trọng. Nhiều nghiên cứu ứng dụng các khảo sát hình ảnh học (cấu trúc và chức năng), khảo sát dịch não tủy, khảo sát gen và các dấu ấn sinh học khác để phát hiện quá trình bệnh sinh bệnh Alzheimer.

7.2.1 Hình ảnh học:

Những biến đổi ở hồi hải mã và/hoặc vỏ não khứ giúp tiên lượng khả năng tiến triển thành bệnh Alzheimer ở người suy giảm nhận thức nhẹ ^{69,70}.

Teo thùy thái dương trong trên cộng hưởng từ và hình ảnh giảm chuyển hóa trên FDG-PET kiểu bệnh Alzheimer có khuynh hướng tiên đoán nguy cơ tiến triển ^{71,72,73,74}. Tuy nhiên, bằng chứng gần đây không ủng hộ dùng ¹⁸F-FDG-PET một cách thường quy ở mọi bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ để xác định nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ ⁷⁵.

Một số nghiên cứu cho thấy người suy giảm nhận thức nhẹ có amyloid PET (+) có nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ ^{76,77}.

Một tổng quan hệ thống cho thấy SPECT chỉ cho độ nhạy và độ chuyên biệt trung bình trong việc xác định khả năng chuyển từ suy giảm nhận thức nhẹ thành bệnh Alzheimer ⁷⁸.

Khảo sát PET với chất đánh dấu mới cho phép khảo sát vai trò của protein tau trong diễn tiến bệnh cho thấy sự lan rộng của tau bên ngoài thùy thái dương trong sang thùy thái dương bên có thể liên quan đến diễn tiến thành bệnh Alzheimer ⁷⁹, tuy nhiên cần nhiều bằng chứng hơn để có thể đưa ra khuyến cáo.

7.2.2 Dấu ấn sinh học dịch não tủy:

Một số nghiên cứu cho thấy các dấu ấn sinh học bệnh Alzheimer như nồng độ amyloid β -42, tau toàn phần và phospho tau có thể tiên đoán tiến triển thành bệnh Alzheimer ở người suy giảm nhận thức nhẹ^{80,81,82}. Tuy nhiên, cho tới nay không đủ bằng chứng ủng hộ việc khảo sát thường quy các dấu ấn sinh học dịch não tủy để phát hiện tiến triển sa sút trí tuệ ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ. Các xét nghiệm này có độ nhạy tốt hơn là độ chuyên biệt dẫn đến nguy cơ chẩn đoán quá mức⁸³.

7.2.3 Khảo sát gene:

Người mang kiểu gene apolipoprotein ApoE4 (APOE4) có nguy cơ tiến triển. Tuy nhiên trên thực tế lâm sàng, khảo sát gene ApoE4 không làm tăng giá trị chẩn đoán nguy cơ tiến triển^{84,85}.

Tóm lại, cho đến nay, chưa có dấu ấn sinh học nào tiên đoán rõ ràng tiến triển thành bệnh Alzheimer ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ⁸⁶.

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Khi bệnh nhân hoặc người thân gần gũi có than phiền về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức, thầy thuốc nên đánh giá chức năng nhận thức, không vội quy cho tuổi tác bình thường.	Mức độ III	B
Thầy thuốc không nên chỉ dựa vào bệnh sử than phiền trí nhớ chủ quan khi đánh giá khiếm khuyết nhận thức	Mức độ II	B
Bệnh nhân suy giảm nhận thức qua các công cụ đánh giá cần được đánh giá lâm sàng toàn diện hơn để chẩn đoán.	Mức độ II	B
Hiện chưa có dấu ấn sinh học nào được công nhận dự đoán rõ ràng khả năng tiến triển thành sa sút trí tuệ ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ.	Mức độ II	B
Để tiên lượng nguy cơ tiến triển thành sa sút trí tuệ, có thể thảo luận lựa chọn thực hiện dấu ấn sinh học thích hợp nếu bệnh nhân mong muốn.	Mức độ III	C
Ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ, nhà lâm sàng cần đánh giá định kỳ sự thay đổi của chức năng nhận thức mỗi 6 tháng – 12 tháng.	Mức độ II	B

Tài liệu tham khảo

1. Boustani M. et al. (2003) Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 138, 927–937.
2. Pendlebury ST, Rothwell PM (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Nov;8(11):1006-18.
3. Meeuwssen EJ et al (2012). Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:e3086
4. Burns A, Iliffe S (2009). Dementia. *BMJ* 2009;338:b75
5. Brodaty H, và cộng sự (2013). Dementia: 14 essentials of assessment and care planning. *Medicine Today* 2013;14(8):18-27
6. Brent Simmons B and Hartmann B (2011). Evaluation of Suspected Dementia. *Am Fam Physician*. 2011;84(8):895-902
7. Fu C. et al (2004). Comorbidity in Dementia An Autopsy Study. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128:32–38

8. Camus V et al (2004). Geriatric depression and vascular diseases: what are the links?. *Journal of Effective disorders*. 2004 Volume 81, Issue 1, Pages 1–16
9. Blass DM et al (2009). Depression in Frontotemporal Dementia. *Psychosomatics*. 2009 May-Jun;50(3):239-47
10. Chan DK et al (2008). Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics*. 2008 May;63(5):22-7.
11. Hely MA et al (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837-44
12. Beck et al (2000). Dementia Diagnostic Guidelines: Methodologies, Results, and Implementation Costs. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Oct;48(10):1195-203.
13. Clarfield et al (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2219-29.
14. Noel-Storr AH et al (2013). Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement*. 2013 May;9(3):e96-e105
15. Jack CR Jr et al (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):257-62.
16. Bloudek LM et al (2011). Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):627-45
17. Chui H, Zhang Q (1997). Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):925-35.
18. Gifford D.R et al (2000). Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med*. 2000 Oct 9;160(18):2855-62.
19. Zakzanis K.K et al (2003). A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev*. 2003 Mar;13(1):1-18.
20. Roman GC et al (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60.
21. Van Straaten EC et al (2003). Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):1907-12.
22. Gold G et al (2002). Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* (2007),130, 2830-2836
23. Barber R. et al (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Jul;67(1):66-72.
24. Burton EJ et al (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4):791-800
25. Kipps CM et al (2009). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):592-603.
26. Young GS et al (2005). Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551–1562
27. Zerr I et al (2012). Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. *APMIS* 110: 88–98, 2002
28. Dougall NJ. et al (2004). Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Nov-Dec;12(6):554-70.
29. Jagust W. et al (2001). SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology*. 2001 Apr 10;56(7):950-6
30. Walker Z. et al (2002). Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug;73(2):134-40.
31. Colloby SJ et al (2005). Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using (123)I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, vol.32 (pg. 1176-85)

32. Colloby SJ et al (2012). Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. *Brain*, Volume 135, Issue 9, 1 September 2012, Pages 2798–2808.
33. Dobert N. et al (2005). Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: Metabolic index and perfusion index. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 20(2-3):63-70.
34. Silverman DHS, Alavi A. PET imaging in the assessment of normal and impaired cognitive function. *Radiol Clin N Am.* 2005;43:67–77
35. Panegyres PK et al (2009). Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study. *BMC Neurology* 2009;9:41
36. Mosconi L. (2005). Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Apr;32(4):486-510.
37. MB et al (2004). Alzheimer Disease: Operating Characteristics of PET— A Meta-Analysis.
38. Jack CR, Jr. và cộng sự (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):257-62
39. Albert MS và cộng sự (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2011;7(3):270-9
40. Smailagic N et al (2015). 18F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (1).
41. Yoshita M et al (2015). Diagnostic Accuracy of ¹²³I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies: A Multicenter Study. *PLoS ONE* 10(3): e0120540.
42. Tiraboschi P et al (2016). ¹²³I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study. *Ann Neurol.* 2016 Sep;80(3):368-78.
43. Jesse S et al (2011). Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *Journal of Neurology.* 2011;258(6):1034-1041.
44. Blennow K et al (2003). CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42. *World J Biol Psychiatry.* 2003 Oct;4(4):147-55.
45. Andreasen N & Blennow K (2005). CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005 Apr;107(3):165-73
46. Wiltfang J. et al (2005). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: the role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry.* 2005;6(2):69-84.
47. Sanchez-Juan P và cộng sự (2006). CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637–643
48. Van Harten AC et al (2011). Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(3): 353–366.
49. Jelic V, Kowalski J (2009). Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 129 –142
50. Jacobson S., Jerrier H (2000). EEG in delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000 pr;5(2):86-92.
51. Jesse S et al (2011). Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2011; 258(6): 1034–1041
52. Wieser HG et al (2006). EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 935– 951
53. Rosen I et al (1993). Multichannel EEG frequency analysis and somatosensory-evoked potentials in patients with different types of organic dementia. *Dementia* 1993; 4(1): 43-49.
54. Chen Q, Schubert D (2002). Presenilin interacting proteins. *Expert Rev Mol Med* 2002; 22: 4.

55. Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimers disease: an update. *Ann Med* 2008; 40: 562–583
56. Roberts JS et al (2005). Genetic risk assessment for adult children of people with Alzheimer’s disease: the Risk Evaluation and Education for Alzheimer’s Disease (REVEAL) study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18:250–255
57. Green RC et al (2009). Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2009;361:11–20.
58. Goldman JS et al (2011). An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2011; 76(5): 475–483
59. Parchi P et al (1999). Classification of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 224–233
60. Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993; 3: 256–259.
61. Warren JD et al (2005). Brain biopsy in dementia. *Brain*. 2005 Sep;128(Pt 9):2016-25
62. Petersen RC (2006). Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. 1-14.
63. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-194
64. Petersen R.C et al (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology* 2018;90:126-135.
65. Roberts RO và cộng sự (2014). Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014;82:317–325.
66. Edmonds EC et al (2014). Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 2014;20:836–847
67. Lin JS et al (2013). Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:601–612
68. Burke D et al (2000). Potentially reversible cognitive impairment in patients presenting to a memory disorders clinic. *J Clin Neurosci* 2000;7:120–123
69. Jack CR Jr et al (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397–1403
70. Stoub TR et al (2005). MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005;64:1520–1524
71. Weiner MW et al (2015). Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Impact of the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement* 2015;11(7):865Y884.
72. Dickerson BC et al (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology* 2005;65(3):404Y411.
73. Landau SM et al (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;75(3):230Y238.
74. Landau SM et al (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol* 2012;72(4):578Y586.
75. Smailagic N et al (2015). ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD010632. doi: 10.1002/14651858.CD010632.pub2.
76. Prestia A et al (2013). Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology*. 2013 Mar 12;80(11):1048-56
77. Petersen RC et al (2013). Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol*. 2013 Aug;74(2):199-208.
78. Devanand DP, et al (2010). 99mTc HMPAO SPECT prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 November; 18(11): 959–972
79. Johnson KA et al (2016). Tau PET imaging in aging and early Alzheimer’s disease. *Ann Neurol*. 2016 January; 79(1): 110–119.
80. Mattsson N et al (2015). Predicting reduction of cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in cognitively healthy controls. *JAMA Neurol* 2015;72(5):554Y560.

81. Mattsson N et al (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302(4):385Y393.
82. Hansson O et al (2006). Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5(3):228Y234.
83. Ben Bouallègue F. et al (2017). Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimer's Research & Therapy* (2017) 9:32
84. Weiner MW et al (2015). Impact of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2004 to 2014. *Alzheimers Dement* 2015;11(7):865Y884.
85. Petersen RC et al (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995;273(16):1274Y1278.
86. Ritchie C et al (2014). Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;(6):CD008782

PHẦN 5

**ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM NHẬN THỨC
CỦA BỆNH ALZHEIMER:
Thuốc và các can thiệp khác**

A. Các thuốc điều trị đối với rối loạn chức năng thần kinh nhận thức trong bệnh Alzheimer

1. Các thuốc kháng men Acetylcholinesterase

Các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng với giả dược đối với thuốc kháng men Acetylcholinesterase (donepezil, rivastigmine và galantamine) - đã cho thấy hiệu quả cải thiện về chức năng nhận thức chung và chức năng hoạt động sống hàng ngày ở bệnh nhân Alzheimer ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Điểm trung bình cải thiện chức năng nhận thức cao hơn so với giả dược là 3-4 điểm (ADAS-Cog). Đa số nghiên cứu có thời gian ngắn (6 tháng), nhưng phân tích gộp (meta-analysis) của Birks và Cs (2006) về hiệu quả của donepezil trong thời gian 1 và 3 năm và tác giả cho rằng hiệu quả của các thuốc kháng men cholinesterase khác sẽ có hiệu quả trong thời gian dài hơn¹.

Không có bằng chứng rõ ràng cho sự khác biệt về hiệu quả giữa ba loại thuốc kháng men Acetylcholinesterase (donepezil, rivastigmine và galantamine). Kết quả phân tích gộp (meta-analysis) của Birks và Cs (2006) cho thấy rằng cả ba loại thuốc kháng men Acetylcholinesterase đều có hiệu quả đối với bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa chúng⁴.

Đối với điều trị triệu chứng ở giai đoạn muộn của bệnh Alzheimer (MMSE <10), các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược về hiệu quả của các thuốc kháng men Acetylcholinesterase cho thấy: thuốc donepezil có hiệu quả khác biệt rõ rệt (chứng cứ mức độ I), galantamine có sự khác biệt nhưng ít (chứng cứ mức độ I) và rivastigmine có sự khác biệt khiêm tốn (chứng cứ mức độ II, do bị giảm số lượng mẫu trên 20%)^{2,3,9,10,67}.

Sử dụng donepezil liều cao 23mg/ngày trong bệnh Alzheimer giai đoạn từ trung bình đến nặng sau khi đã dùng liều 10mg/ngày ít nhất 3 tháng, các nghiên cứu đã thấy có sự cải thiện các triệu chứng về nhận thức tốt hơn⁶⁸ và tác dụng phụ không đáng kể⁶⁹ so với liều 10mg/ngày. Liều donepezil 23 mg/ngày có thể được dùng kết hợp với memantine mà không ảnh hưởng đến tính hiệu quả và khả năng dung nạp của nó. Hiện tại, donepezil 23 mg/ngày là một trong các số ít thuốc được FDA chấp thuận để sử dụng điều trị triệu chứng trong bệnh Alzheimer từ giai đoạn trung bình đến nặng⁷⁰.

Các tác dụng phụ thường gặp nhất với điều trị các thuốc kháng men Acetylcholinesterase là các tác dụng phụ đường tiêu hóa^{4,5,6}. Nhưng thường biểu hiện thoáng qua và thường có thể được giảm khi được sử dụng tăng dần liều và trong bữa ăn.

Thuốc rivastigmine dạng dán phóng thích qua da dường như có tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn đường uống và có hiệu quả tương đương⁷.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các thuốc kháng men Acetylcholinesterase (donepezil, galantamine hoặc rivastigmine) nên được sử dụng điều trị triệu chứng ở mức độ từ nhẹ đến trung bình cho bệnh nhân bị bệnh Alzheimer.	Mức độ I	A
Các thuốc kháng men Acetylcholinesterase có thể được chỉ định điều trị triệu chứng ở mức độ vừa và nặng trong bệnh Alzheimer: <ul style="list-style-type: none"> - Donepezil và Galantamine - Rivastigmine 	Mức độ I Mức độ II	A B
Để dễ đạt được hiệu quả điều trị tốt nhất và hạn chế tác dụng phụ, các thuốc kháng men Acetylcholinesterase nên được sử dụng tăng dần cho đến liều khuyến cáo (donepezil 5-10mg/ngày; galantamine 16-24mg/ngày; rivastigmine 6-12mg/ngày đường uống và 4,6-9,5mg/24 giờ đối với miếng dán ngoài da).	Mức độ I	A
Người bệnh bắt đầu dùng thuốc kháng men Acetylcholinesterase nên được theo dõi các tác dụng phụ về tiêu hóa, chán ăn, nhịp tim chậm.	Mức độ II	B

2. Các thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine)

Kết quả phân tích gộp của McShane và Cs (2006) thấy không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng phụ giữa thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) so với giả dược⁸. Các tác dụng không mong muốn của các thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) gồm chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, ảo giác và lú lẫn, nhưng có xu hướng thoáng qua. So với các thuốc kháng men Acetylcholinesterase, thuốc đối kháng N-methyl D-aspartate (memantine) có ít tác dụng phụ trên đường tiêu hóa hơn.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) có thể được chỉ định điều trị các triệu chứng ở mức độ trung bình và nặng trong bệnh Alzheimer, sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc ức chế men acetylcholinesterase.	Mức độ I	A
Nếu thuốc kháng men Acetylcholinesterase không có hiệu quả, có chống chỉ định hoặc không dung nạp thì thuốc ức chế men N-	Mức độ I	A

methy1 D-aspartate (memantine) được khuyến cáo sử dụng điều trị triệu chứng ở mức độ nhẹ và trung bình trong bệnh Alzheimer.		
Thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) có thể được chỉ định điều trị các triệu chứng ở mức độ trung bình và nặng trong bệnh Alzheimer, sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với các thuốc ức chế men acetylcholinesterase.	Mức độ I	A

Nghiên cứu DOMINO (2012) ở những bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer từ trung bình đến nặng điều trị bằng donepezil, tác giả Howard và Cs đã thấy ngừng donepezil có sự giảm chức năng nhận thức (giảm từ 1,2 - 1,9 điểm trên MMSE) sau 1 năm so với tiếp tục dùng donepezil hoặc chuyển sang thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine)^{9,10}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Việc lựa chọn các thuốc kháng men Acetylcholinesterase nên dựa trên như kinh nghiệm của bác sĩ, tác dụng phụ, các bệnh lý kèm theo và thể trạng người bệnh.		GPP
Trong quá trình sử dụng các thuốc điều trị, người bệnh nên được đánh giá về nhận thức, hành vi - tâm thần, chức năng hoạt động hàng ngày trong thời gian 3-6 tháng sau khi điều trị và nhắc lại ít nhất một lần mỗi năm hoặc tùy theo đáp ứng lâm sàng của người bệnh		GPP

B. Khuyến cáo liều điều trị các thuốc điều trị rối loạn nhận thức trong bệnh Alzheimer

Thuốc	Dạng thuốc	Liều khởi đầu	Liều duy trì	Ví dụ
(1) Các thuốc Ức chế men cholinesterase				
Donepezil (Aricept®)	Thuốc viên (5mg, 10mg, 23mg)	2,5 – 5mg, một lần/ngày	Tăng dần đến 10mg /ngày sau 4-8 tuần	2,5mg → 5mg → 10mg một lần/ngày; Tùy theo tình trạng của người bệnh, có thể tăng đến liều cao 23mg/ngày trong giai đoạn nặng
Rivastigmine (Exelon®)	Viên nhộng (1.5mg, 3mg, 4.5mg, 6mg)	1.5mg hai lần/ngày sau ăn	Tăng 1.5mg sau mỗi 2-4 tuần, tối đa 6mg hai lần/ngày	1.5mg → 3mg → 4.5mg → 6mg hai lần/ngày
	Miếng dán (4.6mg/24h, .5mg/24h)	4.6mg/24h một lần/ngày	Tăng dần đến 9.5mg/24h sau 4 tuần	4.6mg/24h → 9.5mg/24h
Galantamine (Reminyl®)	Viên dạng giải phóng nhanh (4mg, 8mg, 12mg)	4mg hai lần một ngày sau ăn	Tăng 4mg sau mỗi 4 tuần	4mg → 8mg → 12mg hai lần/ngày
	Viên giải phóng chậm Viên nhộng (8mg, 16mg và 24mg)	8mg một lần mỗi ngày	Tối đa 16-24mg một lần mỗi ngày. Tăng liều mỗi 4 tuần	8mg → 16mg Một lần/ngày. Liều tối đa 24mg tùy đáp ứng của BN.
(2) Đối kháng thụ thể NMDA				
Memantine (Exiba®)	Viên (10mg)	5mg một lần/ngày	Tăng 5mg sau mỗi 1-2 tuần tối đa 10mg hai lần/ngày Tăng 5mg sau mỗi 1-2 tuần tối đa 20mg một lần mỗi ngày	5mg một lần/ngày → 5mg hai lần/ngày → 10mg một lần/ngày 5mg → 10mg → 15mg → 20mg một lần/ngày

C. Các thuốc điều trị khác đối với rối loạn chức năng thần kinh nhận thức trong bệnh Alzheimer

1. Các thuốc chống viêm.

Nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên và có đối chứng trên 351 người bệnh mắc Alzheimer ở mức độ từ nhẹ đến trung bình (điểm MMSSE từ 13-26). Các bệnh nhân được sử dụng ổn định các thuốc ức chế cholinesterase, estrogen, aspirin liều thấp và vitamin E. Tác giả thấy rằng rofecoxib hoặc naproxen liều thấp không làm chậm sự suy giảm nhận thức ở những người mắc bệnh Alzheimer ở mức độ từ nhẹ đến trung bình ¹¹.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các thuốc chống viêm (ví dụ: thuốc chống viêm không steroid, các thuốc ức chế men cyclo-oxygenase 2) không khuyến cáo để dự phòng suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer	Mức độ I	A

2. Các thuốc Oestrogens:

Không giống với kết quả từ các nghiên cứu dịch tễ học thấy oestrogens có vai trò bảo vệ trong bệnh Alzheimer, các bằng chứng từ các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên thấy hiệu quả không rõ rệt của estrogen trong điều trị bệnh Alzheimer ^{12,13}. Ngoài ra, có những lo ngại về tăng nguy cơ đau tim, đột quỵ, ung thư vú và tắc mạch chi khi sử dụng kết hợp (estrogen với progestin) trong điều trị ¹⁴.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc Estrogen không được khuyến cáo để dự phòng suy giảm nhận thức ở phụ nữ mắc bệnh Alzheimer.	Mức độ I	A

3. Thuốc Selegiline

Dựa trên kết quả phân tích gộp (meta-analyse) trên 17 nghiên cứu về hiệu quả của thuốc Selegiline trên các chức năng nhận thức, tác giả Birks và Cs (2003) thấy rằng thuốc không được khuyến cáo để điều trị các triệu chứng chính hoặc các triệu chứng đi kèm trong bệnh Alzheimer ¹⁵.

(1) Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
----------------	------------	------

Selegiline không được khuyến cáo để điều trị các triệu chứng chính hoặc các triệu chứng đi kèm trong bệnh Alzheimer	Mức độ I	A
---	----------	---

4. Các Axit béo Omega3

Hai nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đã không chứng minh được lợi ích của axit béo omega-3 trong sự giảm tỷ lệ suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer^{16,17}.

Kết quả phân tích gộp Cochrane không cho thấy bất kỳ lợi ích nào của axit béo omega-3 trong phòng ngừa sa sút trí tuệ¹⁸.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Axit béo Omega 3 không được khuyến cáo sử dụng thường qui để dự phòng hoặc điều trị sa sút trí tuệ.	Mức độ I	A

5. Các thuốc nhóm Statin

Nghiên cứu Cochrane từ 3 nghiên cứu đối chứng không thấy có sự khác biệt đáng kể về nhận thức hoặc chức năng chung giữa nhóm statin và nhóm giả dược¹⁹. Nghiên cứu LEADe đã đánh giá ảnh hưởng của việc bổ sung Atorvastatin 80 mg và donepezil để điều trị triệu chứng từ nhẹ đến trung bình (MMSE 13-25) trong bệnh Alzheimer và đã không thấy có cải thiện chức năng nhận thức và các chức năng chung khác ở tuần 72 sau điều trị²⁰.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các thuốc nhóm Statin không được khuyến cáo sử dụng thường qui để dự phòng hoặc điều trị các triệu chứng bệnh Alzheimer.	Mức độ I	A

6. Bổ sung axit folic và vitamin nhóm B

Nghiên cứu Cochrane kết luận rằng không có bằng chứng nhất quán rằng axit folic đơn thuần hoặc kết hợp với vitamin B₁₂ có ảnh hưởng đến nhận thức và hoạt động của cuộc sống hàng ngày²¹.

Trong nghiên cứu phối hợp về bệnh Alzheimer (ADCS), thấy rằng việc bổ sung vitamin liều cao (5mg/ngày axit folic, 1mg/ngày vitamin B₁₂, 25mg/ngày vitamin B₆) trong 18 tháng không có hiệu quả cải thiện các chức năng nhận thức trong bệnh Alzheimer ở mức độ nhẹ đến trung bình^{22,23}. Nhưng lại xuất hiện các tác dụng phụ, đặc biệt là trầm cảm, ở nhóm liều cao (NNH = 10, p = 0,02).

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
------------	------------	------

Việc bổ sung axit folic và vitamin nhóm B không được khuyến cáo cho việc phòng ngừa và điều trị sa sút trí tuệ khi thiếu hụt vitamin B.	Mức độ I	A
---	----------	---

7. Thuốc Rosiglitazone

Không có bằng chứng rõ rệt về hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức khi dùng 2mg hoặc 8mg Rosiglitazone đơn trị liệu giải phóng chậm sau 24 tuần điều trị trong nghiên cứu pha III²⁴.

Tương tự, Rosiglitazone không cải thiện nhận thức hoặc chức năng chung khác sau 48 tuần khi được dùng làm liệu pháp bổ trợ với AChEI trong hai nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên giai đoạn 3 trong bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình²⁵.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Rosiglitazone không được khuyến cáo điều trị đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc ức chế men Acetylcholinesterase trong bệnh Alzheimer ở các mức độ từ nhẹ đến trung bình.	Mức độ I	A

8. Chiết xuất Ginkgo biloba EGB-761.

Kết quả phân tích gộp Cochrane từ 35 các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược (n = 4247) về đánh giá hiệu quả của chiết xuất Ginkgo biloba EGB-761 (120mg đến 240mg/ngày) đối với chức năng nhận thức, thấy rằng chiết xuất Ginkgo biloba EGB-761 có vẻ an toàn khi sử dụng mà không có tác dụng phụ so với giả dược. Về hiệu quả, các bằng chứng cho thấy thuốc có lợi ích đáng kể về mặt lâm sàng đối với suy giảm nhận thức trong Sa sút trí tuệ còn chưa phù hợp và không thuyết phục²⁶. Tác giả Kurt (2004) còn thấy rằng hiệu quả của thuốc này còn thấp hơn so với các thuốc kháng men Acetylcholinesterase²⁷.

Trong nghiên cứu với 5 năm theo dõi theo thời gian, chiết xuất Ginkgo biloba EGB-761 ở liều 120mg không làm giảm nguy cơ tiến triển bệnh Alzheimer so với giả dược ở bệnh nhân cao tuổi có than phiền về trí nhớ²⁸.

Cần lưu ý liều lượng hoạt chất có thể không được chuẩn hóa và khác nhau giữa các chế phẩm. Ngoài ra còn có sự tương tác thuốc lâm sàng khi sử dụng Ginkgo biloba, như tăng nguy cơ chảy máu khi kết hợp với warfarin và thuốc chống tiểu cầu cũng như sự đối kháng tác dụng đối với thiazide và thuốc chống co giật (valproate và carbamazepine)²⁹.

Năm 2014, Gauthier và Cs (2014) đã đưa kết quả phân tích gộp (meta-analysis) của qua 15 nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên trên 2684 người bệnh mắc sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ do mạch máu có kèm rối loạn hành vi - tâm thần được điều trị Ginkgo biloba Egb761 liều 120mg đến 240mg/ngày thấy rằng có sự hiệu quả cải thiện nhận thức và hành vi khi theo dõi sau 22-26 tuần điều trị³⁰.

Kết quả phân tích gộp (meta-analysis) của Tan và Cs (2014) về tác dụng của Ginkgo biloba 761 liều 240mg/ngày trong 22-26 tuần trên 2.561 bệnh nhân mắc suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút trí tuệ, đã thấy hiệu quả rõ rệt của Ginkgo biloba Egb761 so với giả dược (OR: -2,86, 95% CI, -3,18, -2,54) về làm chậm sự suy giảm nhận thức, rối loạn chức năng, hành vi trong thời gian 22–26 tuần ở các, rõ nét nhất là cải thiện các triệu chứng về thần kinh và tâm thần³¹.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Chiết xuất Ginkgo Biloba EGB-761 liều 240mg/ngày có thể được xem xét điều trị các triệu chứng rối loạn nhận thức và hành vi trong bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

9. Vitamin E.

Sano M và Cs (1997) qua nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) thấy hiệu quả ít của vitamin E liều cao (2000IU/ngày) trong việc trì hoãn tiến triển ở bệnh Alzheimer nặng trung bình³².

Miller và Cs (2005) đã ghi nhận một nguy cơ nhỏ nhưng đáng kể đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân với liều vitamin E \geq 400 IU mỗi ngày (OR: 1,04, CI 95% 1,01-1,07)³³.

Cả 2 hướng dẫn NICE và kết quả phân tích gộp Cochrane kết luận rằng vitamin E (2000 IU mỗi ngày) có nhiều rủi ro về các tác dụng phụ hơn là lợi ích trong điều trị sa sút tuệ^{34,35}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Sử dụng vitamin E liều cao (vượt quá 400 IU mỗi ngày) không được khuyến cáo để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

10. Thuốc Prednisolone

Tác giả Aisen và Cs thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá hiệu quả của prednisolone trên 138 bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer. Tác giả thấy không có sự khác biệt về sự suy giảm nhận thức giữa nhóm điều trị prednisone so với giả dược. Các tác giả cũng thấy rằng các bệnh nhân điều trị bằng prednisone cho thấy sự giảm hành vi không rõ rệt so với những người trong nhóm giả dược³⁶.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc Prednisolone không được khuyến cáo để phòng ngừa và điều trị suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

11. Lao động liệu pháp và rèn luyện nhận thức

Nghiên cứu của Graff và Cs (2006) thấy rằng lao động liệu pháp dựa vào cộng đồng, kết hợp các phương pháp nâng cao nhận thức và cải thiện hành vi đã giúp bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer cải thiện suy giảm nhận thức, chức năng hoạt động hàng ngày, tăng khả năng độc lập của họ và giảm nhu cầu trợ giúp trong chăm sóc và sinh hoạt hàng ngày³⁷.

Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên trong vòng 12 tháng của Graessel và Cs (2011) thấy rằng các biện pháp can thiệp nhận thức với nhiều nội dung, kèm theo rèn luyện thể dục đều đặn và hướng dẫn các kỹ năng cách thức trong cuộc sống sinh hoạt hàng ngày có lợi ích trong việc nâng cao nhận thức chung và chất lượng cuộc sống cho những người bệnh Alzheimer và có thể trì hoãn sự suy giảm chức năng nhận thức và kỹ năng trong sinh hoạt hàng ngày³⁸.

Các kết quả phân tích gộp về xây dựng các chương trình đào tạo nhận thức^{39,40} và kích thích nhận thức cho các cá nhân và nhóm người bệnh Alzheimer có tác động tích cực đến việc cải thiện và duy trì các kỹ năng nhận thức ở các bệnh nhân này⁴¹.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Điều trị kết hợp rèn luyện nhận thức với hoạt động liệu pháp có thể được xem xét áp dụng cho người mắc bệnh sa sút trí tuệ/bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

D. Hướng dẫn sử dụng các phương pháp điều trị không dùng thuốc đối với các rối loạn tâm thần và hành vi trong bệnh Alzheimer

1. Liệu pháp mát-xa:

Tác giả Suzuki (2010) và Hodgson (2008) thấy liệu pháp mát-xa có hiệu quả trong giảm kích động ở bệnh nhân sa sút trí tuệ mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ ^{42,43}

Nghiên cứu của Smallwood và cs (2001) ⁴⁴ cũng cho thấy hiệu quả của sự phối hợp hương liệu và liệu pháp mát-xa trong việc giảm trạng thái kích động. Các nghiên cứu lớn hơn trong một thời gian dài sẽ giúp củng cố thêm hiệu quả của liệu pháp mát-xa.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Liệu pháp mát-xa có thể được xem xét trong việc giảm kích động ở những người bị bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

2. Phương pháp kích thích đa giác quan (MSS):

Nghiên cứu của Chung và Cs (2002) đã không thấy bất kỳ hiệu quả nào của phương pháp kích thích đa giác quan (MSS) về hành vi và tâm thần ở người bệnh sa sút trí tuệ ⁴⁵.

Hai nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên của Baker ^{46,47} cũng cho thấy kích thích đa giác quan không có hiệu quả so với liệu pháp thay đổi hành vi, tâm thần hoặc nhận thức của bệnh nhân sa sút trí tuệ trong giai đoạn ngắn hạn hoặc dài hạn.

Tuy nhiên, nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng của Milev ⁴⁸ (2008) đã chỉ ra rằng phương pháp kích thích đa giác quan có hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức chung trong thời gian 24 tuần điều trị.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Phương pháp kích thích đa giác quan (Multisensory stimulation) không được khuyến cáo trong việc điều trị bệnh nhân cao tuổi bị mắc sa sút trí tuệ.	Mức độ I	A

3. Liệu pháp hồi tưởng (Reminiscence therapy):

Phân tích gộp gần đây của Woods và Cs năm 2018 dựa trên các nghiên cứu trước đây đã thấy hiệu quả của liệu pháp hồi tưởng đối với rối loạn hành vi tâm thần ở bệnh nhân sa sút trí tuệ là không đồng nhất, các nghiên cứu thường có kích thước nhỏ và khác nhau đáng kể giữa các thiết kế nghiên cứu ⁴⁹.

Các nghiên cứu đơn lẻ thấy liệu pháp hồi tưởng có một số hiệu quả tích cực về chất lượng cuộc sống, nhận thức, cải thiện giao tiếp xã hội, cải thiện cảm xúc ở các người bệnh sa sút trí tuệ. Tuy vậy, vẫn cần phải có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của liệu pháp hồi tưởng.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Liệu pháp hồi tưởng có thể được xem xét cho những bệnh nhân mắc sa sút trí tuệ có triệu chứng rối loạn hành vi và tâm thần	Mức độ II	B

4. Liệu pháp âm nhạc

Liệu pháp âm nhạc được khuyến cáo trong việc điều trị những người bị sa sút trí tuệ và giúp cải thiện các triệu chứng rối loạn hành vi và tâm thần kinh của bệnh sa sút trí tuệ.

Các nghiên cứu khác đã chứng minh hiệu quả của Liệu pháp âm nhạc, mặc dù với kích thước mẫu nhỏ. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng⁵⁰ cho thấy Liệu pháp âm nhạc đã giúp cải thiện lo âu, trầm cảm ở các bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer từ nhẹ đến trung bình.

Trong khi một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (không mù đôi)⁵¹ cho thấy ảo giác, kích động, lo âu, thờ ơ, khó chịu, hoạt động vận động không ổn định và rối loạn ban đêm) cải thiện đáng kể với liệu pháp âm nhạc.

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng⁵² đã chỉ ra rằng một chương trình trị liệu và hoạt động âm nhạc hàng tuần (hơn 8 tuần) đã giúp cải thiện các triệu chứng hành vi và trầm cảm ở những người mắc chứng mất trí.

Tác giả van der Steen và Cs (2018) thấy có hiệu quả của ít nhất là năm lần can thiệp bằng âm nhạc liệu pháp có thể làm giảm các triệu chứng trầm cảm, cải thiện rối loạn hành vi khi kết thúc điều trị. Nó cũng có thể giúp cải thiện cảm xúc, chất lượng cuộc sống và giảm lo âu, nhưng ít hoặc không có tác dụng đối với trạng thái kích động hoặc chức năng nhận thức. Các tác giả thấy có hiệu quả lâu dài đối với rối loạn hành vi và cần phải có các nghiên cứu trong tương lai đánh giá thời gian điều trị kéo dài hơn⁵³.

Nhìn chung, mặc dù có hạn chế về các thiết kế nghiên cứu, âm nhạc liệu pháp tạo thành một cánh tay trị liệu có giá trị trong cải thiện hành vi xã hội ở người bệnh sa sút trí tuệ.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Liệu pháp âm nhạc được khuyến cáo trong điều trị những người bị sa sút trí tuệ và giúp cải thiện các triệu chứng rối loạn hành vi và tâm thần của bệnh sa sút trí tuệ	Mức độ II	B

5. Liệu pháp sử dụng hương liệu:

Nghiên cứu thực hiện trên 70 người bệnh sa sút trí tuệ/bệnh Alzheimer ở Hồng Kông sử dụng mùi tinh dầu oải hương (Lavender) trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, thấy sự giảm trạng thái kích động sau 3 tuần điều trị và các tác giả kết luận rằng Liệu pháp hương liệu có hiệu quả như một liệu pháp hỗ trợ trong việc làm giảm các hành vi kích động ở bệnh nhân sa sút trí tuệ/bệnh Alzheimer⁵⁴.

Nghiên cứu quan sát trên 28 người bệnh Alzheimer tại Nhật bản sử dụng kết hợp tinh dầu hương thảo và chanh vào buổi sáng và hoa oải hương và cam vào buổi tối. Kết quả thấy các bệnh nhân có cải thiện đáng kể trong chức năng định hướng bản thân, không có tác dụng phụ và không thay đổi về chỉ số đánh giá gánh nặng ở những người chăm sóc ⁵⁵.

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược và donepezil ở 3 trung tâm tâm thần tuổi già tại Anh về sử dụng hương liệu Melissa oil ⁵⁶ (Melissa Officinalis) trên 114 người bệnh Alzheimer thấy có hiệu quả đáng kể trong cả ba nhóm đối với giảm kích động vào cuối 12 tuần; tuy nhiên, không có bằng chứng rõ ràng liệu pháp hương liệu melissa tốt hơn giả dược hoặc donepezil trong điều trị kích động ở những người bị bệnh Alzheimer.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Sử dụng trị liệu bằng hương liệu không được khuyến khích để giảm tình trạng kích động ở những người bệnh mắc bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B

E. Hướng dẫn sử dụng các thuốc điều trị rối loạn hành vi và tâm thần trong bệnh Alzheimer

1. Các thuốc chống trầm cảm:

Bains và Cs thấy rằng thuốc chống trầm cảm ba vòng (clomipramine và imipramine) có ít tác dụng ở người bệnh sa sút trí tuệ⁵⁷.

Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) thường được sử dụng để điều trị trầm cảm ở người cao tuổi nhưng không có hiệu quả đối các triệu chứng về tâm thần kinh khác trong sa sút trí tuệ^{57,58}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc chống trầm cảm có thể được sử dụng để điều trị các biểu hiện trầm cảm trong sa sút trí tuệ và khi sử dụng các thuốc này nên được đánh giá cẩn thận cho từng người bệnh cụ thể.		GPP

2. Các thuốc chống loạn thần:

Thuốc chống loạn thần điển hình đã được chỉ định điều trị các rối loạn hành vi trong sa sút trí tuệ. Có bằng chứng cho lợi ích nhỏ của haloperidol so với giả dược để điều trị trạng thái kích động. Tuy nhiên, các tác dụng phụ ngoại tháp và buồn ngủ nên không sử dụng thường xuyên các thuốc này⁵⁹.

Do các thuốc chống loạn thần không điển hình có tác dụng phụ ít hơn nên được sử dụng thường xuyên hơn so với các thuốc chống loạn thần điển hình. Các thuốc chống loạn thần không điển hình (olanzapine và risperidone) đã được chứng minh là có một số hiệu quả (tuy ít) trong điều trị rối loạn hành vi cho người bệnh sa sút trí tuệ ở mức độ trung bình đến nặng (liều olanzapine 5-10 mg/ngày và risperidone 1,0 mg/ngày)^{59,60,61}.

Nghiên cứu của Schneider (2006) và Tariot (2006) thấy rằng thuốc quetiapine ở liều 25-100 mg/ngày cho thấy có sự cải thiện các triệu chứng kích động^{61,62}.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc chống loạn thần có thể được chỉ định điều trị các triệu chứng rối loạn hành vi và tâm thần trong sa sút trí tuệ khi các biện pháp không dùng thuốc không hiệu quả.	Mức độ I	A

Nghiên cứu của Street và Cs (2000) thấy tác dụng phụ buồn ngủ (cao hơn 5-8 lần) và rối loạn thăng bằng (cao hơn 7,5-11 lần) ở nhóm điều trị olanzapine so với giả dược⁶³.

Phân tích gộp về các tác dụng ngoại ý đã cho thấy nguy cơ mắc bệnh mạch máu não tăng gấp 3 lần ở bệnh nhân điều trị với risperidone và olanzapine⁶⁴.

Kết quả của phân tích gộp khác so sánh nguy cơ tử vong khi dùng các thuốc chống loạn thần không điển hình (aripiprazole, olanzapine, risperidone và quetiapine) cho thấy nguy cơ tử vong cao hơn (OR 1.54, CI 95% 1.06-2.23) so với giả dược với chỉ số NNH = 100 (CI 95% 50 -250) ⁶⁵.

Các biến cố bất lợi nghiêm trọng khác được báo cáo bao gồm buồn ngủ và biến chứng tăng đường huyết và tăng cân.

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu gần đây đã cho thấy tỷ lệ tử vong gia tăng trong số các đối tượng sử dụng thuốc chống loạn thần điển hình so với các thuốc chống loạn thần không điển hình ⁶⁶.

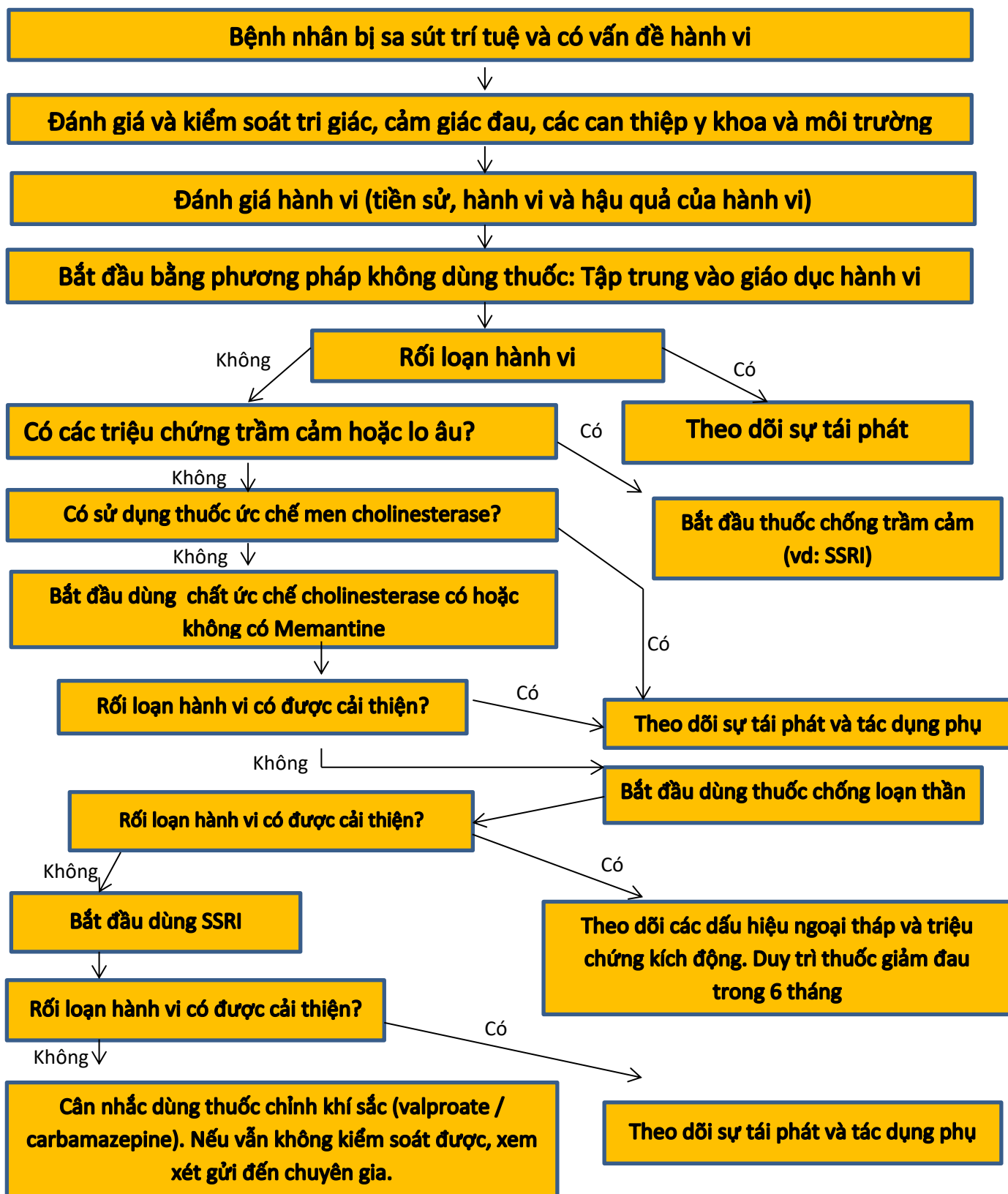
Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Lưu ý đến các tác dụng phụ tiềm tàng và tỷ lệ nguy cơ/lợi ích của thuốc chống loạn thần và cần giải thích cho bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc	Mức độ II	B

3. Các thuốc ổn định cảm xúc (carbamazepine và sodium valproate):

Phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Sink và Cs (2005) thấy hiệu quả không rõ rệt của các thuốc carbamazepine và sodium valproate về cải thiện các rối loạn cảm xúc và rối loạn hành vi ở người bệnh sa sút trí tuệ ⁵⁸.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Việc sử dụng thường qui các thuốc ổn định cảm xúc, như carbamazepine và sodium valproate không được khuyến cáo để điều trị các triệu chứng rối loạn hành vi liên quan đến sa sút trí tuệ.	Mức độ I	A

G. Hướng dẫn điều trị triệu chứng rối loạn tâm thần và hành vi ở người bệnh mắc sa sút trí tuệ



Tài liệu tham khảo

1. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimers disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1:CD001190.
2. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459–469.
3. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimers disease (the SERAD study): a randomised, placebocontrolled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:39–47.
4. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
5. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD001190.
6. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD001747.
7. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M, Holt FE. Rivastigmine for Alzheimers disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD001191.
8. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (2):CD003154.
9. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366 (10):893-903.
10. Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8; 366(10): 957-9.
11. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, DavisKL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimerdisease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2819-26.
12. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, et al. Estrogen for Alzheimer’s disease in women:randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*.2000 Jan 25;54(2):295-301.
13. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormonereplacement therapy to maintain cognitive function in women withdementia. *Cochrane Database SystRev*. 2002(3): CD003799.112
14. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, OckeneJK, et al. Estrogen plus progestinand the incidence of dementiaand mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlledtrial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20):2651-62.
15. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer’s disease. *CochraneDatabase Syst Rev*. 2003(1): CD000442.
16. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Aug 1;32(6):1538- 44.
17. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006 Oct;63(10):1402-8.
18. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005379
19. Larson EB, Reifler BV, Sumi SM, Canfeld CG, Chinn NM. Diagnostic tests in the evaluation of dementia. A prospective study of 200 elderly outpatients. *Arch Intern Med*. 1986 Oct;146(10):1917-22.

20. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 Mar 23;74(12):956-64.
21. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD004514.
22. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Oct 15;300(15):1774-83.
23. Clarke RJ, Bennett DA. B vitamins for prevention of cognitive decline: insufficient evidence to justify treatment. *JAMA*. 2008 Oct 15;300(15):1819-21.
24. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30(2):131-46.
25. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Aug; 8(5):592-606.
26. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2): CD003120.
27. Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):217-26.
28. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012 Oct; 11(10):851-9.
29. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs*. 2005; 65(9):1239-82.
30. Gauthier S, et al. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 2065–2077.
31. Tan MS, Yu JT, Tan CC, et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014 [Epub ahead of print]
32. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24; 336(17):1216-22
33. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46.
34. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD002854.
35. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. 2011/08/12 ed. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.
36. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, et al. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):588-93
37. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community based

- occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Dec 9;333(7580):1196.
38. Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, et al. Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomized, controlled trial. *BMC Med*. 2011;9:129.
 39. Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, Ott BR. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training formildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol*.2003;10(4):215-23.
 40. Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention inAlzheimer disease: a randomized placebo-controlled study.*Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001 Jan-Mar;15(1):1-9.
 41. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S,Butterworth M, et al. Efficacy of an evidence-based cognitivestimulation therapy programme for people with dementia:randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Sep;183:248-54
 42. Suzuki M, Tatsumi A, Otsuka T, Kikuchi K, Mizuta A, Makino K, et al. Physical and psychological effects of 6-week tactile massage on elderly patients with severe dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2010 Dec;25(8):680-6.
 43. Hodgson NA, Andersen S. The clinical efficacy of reflexology in nursing home residents with dementia. *J Altern Complement Med*. 2008 Apr;14(3):269-75.
 44. Smallwood J, Brown R, Coulter F, Irvine E, Copland C. Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Oct;16(10):1010-3.
 45. Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003152.
 46. Baker R, Bell S, Baker E, Gibson S, Holloway J, Pearce R, et al. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br J Clin Psychol*. 2001 Mar;40(Pt 1):81-96.
 47. Baker R, Holloway J, Holtkamp CC, Larsson A, Hartman LC, Pearce R, et al. Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs*. 2003 Sep;43(5):465-77.
 48. Milev RV, Kellar T, McLean M, Mileva V, Luthra V, Thompson S, et al. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008 Aug-Sep;23(4):372-6.
 49. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD001120. DOI: 10.1002/14651858.CD001120.pub3.
 50. Guetin S, Portet F, Picot MC, Pommie C, Messaoudi M, Djabelkir L, et al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28 (1):36-46.
 51. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 Apr-Jun;22(2):158-62.
 52. Han P, Kwan M, Chen D, Yusoff SZ, Chionh HL, Goh J, et al. A controlled naturalistic study on a weekly music therapy and activity program on disruptive and depressive behaviors in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):540-6.
 53. van der Steen JT, Smaling HJA, van der Wouden er Wouden JC, et al. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 7.

54. Lin PW, Chan WC, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;22(5):405-10.
55. Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2009 Dec; 9 (4):173-9.
56. Burns A, Perry E, Holmes C, Francis P, Morris J, Howes MJ, et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of *Melissa officinalis* oil and donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(2):158-64.
57. Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003944.
58. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):596-608.
59. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):596-608
60. Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004 Jul 10;329(7457):75.
61. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
62. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Sep;14(9):767-76
63. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct; 57(10):968-76.
64. UK Committee of Safety of Medicines (CSM). Atypical antipsychotic drugs and stroke: 9th March 2004. 2004 [cited 2013 Feb 1]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON1004298>
65. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005 Oct 19; 294 (15):1934-43.
66. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005 Dec 1;353 (22):2335-41.
67. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, et al. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 745–752.
68. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, Brand-Schieber E, Zou H, Hsu T and Satlin A. Effectiveness and Tolerability of High-Dose (23mg/d) Versus Standard-Dose (10mg/d) Donepezil In Moderate to Severe Alzheimer's Disease: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Study. *Clinical Therapeutics*, 2010;32:1234-1251
69. Farlow MR, Veloso F, Moline M, Yardley J, Brand-Schieber E, Bibbiani F, Zou H, Hsu T and Satlin A. Safety and tolerability of donepezil 23mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurology* 2011, 11:57
70. Christensen DD. Higher-Dose (23mg/day) Donepezil Formulation for the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *Postgraduate Medicine*, Volume 124, Issue 6, 110-116, November 2012.

PHẦN 6

**ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM NHẬN THỨC
CỦA SA SÚT TRÍ TUỆ MẠCH MÁU:
Thuốc và các can thiệp khác**

Sa sút trí tuệ (SSTT) mạch máu là nguyên nhân đứng hàng thứ hai của SSTT sau bệnh Alzheimer. SSTT mạch máu có đặc điểm sinh bệnh học liên quan bệnh lý mạch máu não với lâm sàng, diễn tiến và điều trị khác với SSTT do bệnh Alzheimer.

Sang thương do bệnh lý mạch máu não có thể gây ra suy giảm nhận thức trên BN có yếu tố nguy cơ mạch máu, BN sau đột quỵ và BN bệnh Alzheimer từ đó tạo ra các bệnh cảnh SSTT mạch máu (VaD- Vascular Dementia), SSTT sau đột quỵ (PSD- Post-stroke Dementia) hoặc SSTT hỗn hợp (Mix Dementia). Cho đến nay, mối liên quan giữa bệnh lý mạch máu não và sinh bệnh học Alzheimer (Beta-amiloid 1-42 và Tau-protein phosphoryl hóa) cũng như thiếu hụt Acetylcholine tại các xinap thần kinh trong não ở nhóm bệnh này đã được xác lập trong nhiều nghiên cứu. Do đó, các liệu pháp điều trị trong bệnh Alzheimer cũng như trong bệnh lý mạch máu não đã được tiến hành thử nghiệm trên nhóm BN này.

1. Thuốc kháng men Acetylcholinesterase.

- Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng mù đôi của Wilkinson và CS (2003)¹ được thực hiện trên 616 BN SSTT mạch máu (theo tiêu chuẩn chẩn đoán NINDS-AIREN) ở mức độ nhẹ đến trung bình để đánh giá hiệu quả của donepezil trong điều trị SSTT mạch máu. Trên 80% BN ở nhóm điều trị dùng donepezil (liều 5 hoặc 10mg) và nhóm giả dược đã tham gia nghiên cứu 24 tuần. Kết cục nhận thức được đánh giá bằng thang ADAS-Cog so với điểm nền lúc bắt đầu điều trị; kết cục chức năng toàn bộ được đánh giá bằng thang CIBIC-plus. Kết quả: donepezil với liều 5 đến 10mg cải thiện chức năng nhận thức BN SSTT mạch máu từ tuần thứ 6 và duy trì cải thiện đến hết thời gian theo dõi là tuần 24, đồng thời thay đổi đáng kể chức năng toàn bộ ở nhóm dùng thuốc 24 tuần (qua CIBIC-plus). (Bảng chứng mức độ I)

- Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng mù đôi của Black và CS (2003)² được thực hiện trên 606 BN SSTT mạch máu (chẩn đoán theo tiêu chuẩn NINDS-AIREN) ở mức độ nhẹ đến trung bình. Kết quả sau 24 tuần ghi nhận nhóm dùng donepezil liều 5 hoặc 10mg đã cải thiện rõ rệt chức năng nhận thức, hành vi và hoạt động sống. (Bảng chứng mức độ I)

- Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng mù đôi của Roman GC và CS (2010)³ trên 974 BN SSTT mạch máu ở mức độ nhẹ (MMSE trung bình 23,5 điểm), được chẩn đoán theo tiêu chuẩn NINDS-AIREN. Kết quả 24 tuần ở nhóm dùng thuốc donepezil 5mg ghi nhận cải thiện chức năng nhận thức rõ rệt so với nhóm giả dược, tuy nhiên đáp ứng ưu thế ở BN chưa teo hải mã thùy thái dương. (Bảng chứng mức độ I)

- Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) năm 2004 của Malouf R và CS⁴ đã đưa vào phân tích 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với tổng số 1219 BN SSTT mạch máu nhẹ đến trung bình. Kết quả phân tích cho thấy donepezil liều 5 hoặc 10mg cải thiện chức năng nhận thức trong 24 tuần sử dụng khi so với giả dược. Kết quả trên hoạt động sống và thay đổi chung không đáp ứng đồng nhất với liều (liều 5mg cải thiện thay đổi chung, liều 10mg cải thiện chức năng hoạt động sống). (Bảng chứng mức độ I)

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc kháng men acetylcholinesterase (Donepezil) có hiệu quả lâm sàng cải thiện chức năng nhận thức và nên dùng trong điều trị SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình.	Mức độ I	A

- Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi của Bullock R và CS (2004)⁵ trên 285 BN SSTT hỗn hợp (VaD + AD) dùng galantamine trong 12 tháng, trong đó 6 tháng đầu mù đôi và so sánh với giả dược. Kết quả galantamine liều 24 mg được dung nạp tốt, duy trì chức năng nhận thức lâu dài trên 12 tháng ở BN SSTT mạch máu đi kèm bệnh Alzheimer (SSTT hỗn hợp). (Bằng chứng mức độ I)
- Nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi của Auchus AP và CS (2007)⁶ trên 788 BN SSTT mạch máu đơn thuần với nhóm dùng thuốc galantamine liều tăng dần từ 8mg đến 24mg mỗi ngày so với nhóm giả dược. Kết quả cho thấy sau 26 tuần, galantamine cải thiện đáng kể trên chức năng nhận thức đơn thuần, còn chức năng hoạt động sống thì không có sự thay đổi khác biệt. (Bằng chứng mức độ I)
- Một nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) của Birks và CS năm 2013⁷ dựa trên phân tích 2 thử nghiệm với 1378 BN SSTT mạch máu đơn thuần và SSTT hỗn hợp. Phân tích cho thấy chưa đủ dữ liệu để kết luận ảnh hưởng galantamine lên SSTT mạch máu đơn thuần. (Bằng chứng mức độ I)

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc kháng men acetylcholinesterase (Galantamine) có hiệu quả lâm sàng cải thiện chức năng nhận thức và nên dùng trong điều trị SSTT mạch máu đi kèm bệnh Alzheimer (SSTT hỗn hợp) mức độ nhẹ đến trung bình.	Mức độ I	A

2. Memantine.

- Nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng với giả dược, đánh giá mù đôi của Orgogozo MJ và CS năm 2012⁸ trên 321 BN SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình, theo dõi 28 tháng. Chỉ 74% BN tham gia hoàn tất quá trình nghiên cứu. Tiêu chuẩn đánh giá phân loại không chắc chắn với 75% dùng hình ảnh CT Scan và 25% dùng MRI. Kết quả ghi nhận điểm ADAS-Cog đánh giá nhận thức khác biệt trên nhóm dùng memantine 20mg/ngày so với giả dược, tuy nhiên không thay đổi nhiều nếu so với nhận thức nền (baseline). Không thấy sự cải thiện trên đánh giá chức năng chung và hành vi của BN SSTT mạch máu khi dùng memantine (Bằng chứng mức độ II)
- Nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi của Wilcock và CS (2002)⁹ thử nghiệm memantine 20mg/ngày trên 844 BN SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình. Trên 80% BN đã hoàn tất 28 tuần thử nghiệm thuốc và giả dược. Kết quả có sự khác biệt chức năng nhận thức giữa nhóm memantine và giả dược, nhưng không có sự cải thiện nhiều so với điểm nhận thức nền, đồng thời không thay đổi chức năng chung khi so với giả dược (Bằng chứng mức độ I)

- Nghiên cứu phân tích gộp về vai trò của memantine trong điều trị SSTT của McShane và CS 2009¹⁰ ghi nhận khi phân tích trên nhóm SSTT mạch máu, memantine có lợi ích rất nhỏ về cải thiện nhận thức cho BN SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình. (Bảng chứng mức độ I)

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Memantine có hiệu quả lâm sàng làm chậm mất chức năng nhận thức trong điều trị SSTT mạch máu nhưng không cải thiện nhận thức đáng kể, có thể xem xét dùng điều trị SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình.	Mức độ I	A

3. Thuốc tăng trưởng thần kinh và các thuốc khác.

Các nhóm thuốc tăng trưởng thần kinh như piracetam, vinpocetine, citicoline, ginkgobiloba EGb761, cerebrolysin đều có các cơ chế tác động lên gia tăng chức năng nhận thức và sẽ được lần lượt đánh giá hiệu quả trên nhóm BN SSTT mạch máu qua các nghiên cứu sau:

- *Piracetam:*

Nghiên cứu phân tích gộp của Flicker L và CS (2012)¹¹ đưa vào 24 nghiên cứu với 11959 BN suy giảm nhận thức và SSTT. Kết quả phân tích dựa trên 4 nghiên cứu thuần nhất về chỉ số GIC cho thấy nhóm dùng piracetam có cải thiện trên chỉ số ấn tượng thay đổi chung (Global Impression of change-GIC), còn lại không ghi nhận khác biệt trên các test đánh giá nhận thức giữa nhóm điều trị và giả dược. (Bảng chứng mức độ IV vì 4 nghiên cứu này cỡ mẫu nhỏ, quần thể NC không đại diện cho SSTT mạch máu).

- *Vinpocetine:*

Nghiên cứu phân tích gộp của Szatmári S và CS (2003)¹² đưa vào phân tích 3 nghiên cứu của ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giữa vinpocetine và giả dược cho nhóm BN SSTT nguyên nhân mạch máu và thoái hóa. Kết quả phân tích ghi nhận có sự không rõ ràng về tính ngẫu nhiên, có 80% BN tham gia hết nghiên cứu. Kết quả ghi nhận có sự cải thiện chức năng nhận thức và chức năng chung trên nhóm dùng BN dùng vinpocetine liều 30-60 mg/ngày trong 3-6 tháng. Tuy vậy, kết luận của nhóm tác giả Szatmári S và CS vẫn cho rằng bằng chứng chưa đủ. (Bảng chứng mức độ II)

- *Citicoline:*

Nghiên cứu phân tích gộp của Fioravanti M và CS (2005)¹³ đưa vào phân tích 14 nghiên cứu của ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giữa citicoline và giả dược cho nhóm BN SSTT mạch máu. Mặc dù các nghiên cứu có thời gian theo dõi giới hạn (20 ngày đến 6 tháng) nhưng kết quả ghi nhận citicoline có hiệu quả dương tính lên chức năng nhận thức và hành vi, đồng thời đánh giá ấn tượng chung (GIC) khá tốt. (Bảng chứng mức độ I)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở đánh giá vai trò citicoline trên chức năng nhận thức ở 347 BN nhồi máu não lần đầu của Alvarez-Sabín và CS (2013)¹⁴ ghi nhận citicoline có hiệu quả cải thiện suy giảm nhận thức sau đột quỵ. (Bảng chứng mức độ II)

- *Ginkgobiloba EGb761*:

Ginkgobiloba EGb761 có rất nhiều nghiên cứu từ 1980, tuy nhiên đánh giá phân tích gộp trên các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng này, tác giả Birks J và CS (2009)¹⁵ kết luận dù các nghiên cứu riêng lẻ ghi nhận hiệu quả của *EGb761* trên nhưc năng nhận thức BN SSTT so với giả dược, nhưng tổng hợp lại thì thiếu tính đồng nhất nên không đủ độ mạnh kết luận. (Bảng chứng mức độ I).

Nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng của Ihl và CS (2012)¹⁶ trên 404 BN dùng *EGb761* liều 240mg trong 24 tuần so với giả dược. Kết quả ghi nhận nhóm BN bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu có sự cải thiện nhận thức và hành vi khác biệt so với nhóm dùng giả dược. (Bảng chứng mức độ II).

Nghiên cứu phân tích gộp của Ihl và CS (2013)¹⁷ đưa vào phân tích 3 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với tổng cộng 1294 BN bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu có rối loạn hành vi tâm thần. Kết quả phân tích ghi nhận *Ginkgobiloba EGb761* liều 240mg/ngày có hiệu quả cải thiện nhận thức và hành vi khi theo dõi điều trị 22-24 tuần. (Bảng chứng mức độ II)

Nghiên cứu phân tích gộp của Gauthier S và CS (2014)¹⁸ đưa vào phân tích 15 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với tổng cộng 2684 BN bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu có rối loạn hành vi tâm thần. Kết quả phân tích ghi nhận *Ginkgobiloba EGb761* liều 120mg đến 240mg/ngày có hiệu quả cải thiện nhận thức và hành vi khi theo dõi điều trị 22-26 tuần. (Bảng chứng mức độ II)

- *Cerebrolysin*:

Nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng, mù đôi của Guekht AB (2011)¹⁹ trên 242 BN SSTT mạch máu so sánh hiệu quả điều trị *cerebrolysin* 20ml/ngày so với giả dược. Kết quả ghi nhận *cerebrolysin* cải thiện chức năng nhận thức (đánh giá trên thang MMSE và ADAS-Cog) và cải thiện chung trên thang CIBIC. (Bảng chứng mức độ I)

Nghiên cứu phân tích gộp của Chen N và CS (2013)²⁰ đánh giá 3 nghiên cứu ngẫu nhiên và đối chứng về so sánh *cerebrolysin* với giả dược trong điều trị SSTT mạch máu. Kết quả phân tích ghi nhận *cerebrolysin* có hiệu quả trong cải thiện chức năng nhận thức và chức năng tổng thể trên BN SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, các nghiên cứu này có thời gian điều trị ngắn và theo dõi ngắn nên cần đánh giá thêm. (Bảng chứng mức độ II)

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Trên BN lớn tuổi có SSTT mức độ nhẹ đến trung bình, piracetam có thể làm thay đổi chỉ số ấn tượng chung, còn các chức năng nhận thức thì không cải thiện.	Mức độ IV	GPP
Trên SSTT mạch máu và thoái hóa mức độ nhẹ đến trung bình, vinpocetine có tác động nhẹ lên chức năng nhận thức và ấn tượng chung.	Mức độ III	B

Trên SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình, citicoline có hiệu quả dương tính lên chức năng nhận thức, hành vi và ấn tượng chung.	Mức độ I và II	B
Trên bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình, ginkgobiloba EGb761 liều 240mg/ngày có hiệu quả cải thiện nhận thức và hành vi khi theo dõi điều trị 24 tuần	Mức độ II	B
Trên SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình, Cerebrolysin có cải thiện lên chức năng nhận thức và chức năng tổng thể.	Mức độ I và II	B

4. Tập luyện chức năng nhận thức.

Có 3 hình thức tập luyện liên quan chức năng nhận thức, bao gồm: huấn luyện nhận thức, phục hồi nhận thức và kích thích nhận thức. Các nghiên cứu đánh giá hệ thống bằng phương pháp phân tích gộp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng về tập luyện nhận thức trên BN SSTT năm 2012²¹, năm 2013²² và năm 2017²³ ghi nhận hai phương pháp phục hồi nhận thức và kích thích nhận thức có tác động cải thiện nhận thức nhẹ- trung bình trên nhóm BN SSTT do bệnh Alzheimer và SSTT mạch máu mức độ nhẹ đến trung bình. Khuyến cáo tập luyện nhận thức là liệu pháp điều trị nhận thức cho BN SSTT. (Bằng chứng mức độ II do thiếu tính chất phân cấp mù trong đánh giá)

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Tập luyện nhận thức là liệu pháp điều trị nhận thức cho BN SSTT nói chung, trong đó có SSTT mạch máu	Mức độ II	A

5. Phòng ngừa suy giảm nhận thức mạch máu.

Thay đổi lối sống là tổng hợp các liệu pháp phòng ngừa, trong đó loại trừ yếu tố nguy cơ mạch máu như chế độ ăn uống khỏe mạnh, ổn định huyết áp, đường huyết, bỏ thuốc lá, tập thể dục là những phương pháp hữu hiệu cho phòng ngừa SSTT liên quan bệnh lý mạch máu não. Nghiên cứu FINGER 2013²⁴ và 2015²⁵ (thiết kế ngẫu nhiên, có đối chứng) trên 1260 BN ghi nhận can thiệp đa yếu tố có thể duy trì hoặc cải thiện chức năng nhận thức người cao tuổi. (Bằng chứng mức độ II)

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Can thiệp đa yếu tố, bao gồm chế độ ăn uống khỏe mạnh, ổn định huyết áp, đường huyết, bỏ thuốc lá, tập thể dục, tập luyện nhận thức có thể duy trì hoặc cải thiện chức năng nhận thức người cao tuổi	Mức độ II	B

Tài liệu tham khảo

1. Wilkinson D, et al. Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo-controlled study. *NEUROLOGY* 2003;61: 479–486.
2. Black S, et al. Efficacy and Tolerability of Donepezil in Vascular Dementia: Positive Results of a 24-Week, Multicenter, International, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stroke*. 2003;34: 2323-2332.
3. Roman GC, et al. Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Donepezil in Vascular Dementia: Differential Effects by Hippocampal Size. *Stroke*. 2010 June; 41(6): 1213–1221.
4. Malouf R, et al. Donepezil for vascular cognitive impairment (Review). *The Cochrane Library* 2004, Issue 1.
5. Bullock R, et al. Management of patients with Alzheimer’s disease plus Cerebrovascular disease: 12-month treatment with Galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17; 29-34.
6. Auchus AP, et al. Galantamine treatment of vascular dementia. *NEUROLOGY* 2007;69: 448–458.
7. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Publication status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 4, 2013.
8. Orgogozo MJ, et al. Efficacy and Safety of Memantine in Patients with Mild to Moderate Vascular Dementia: A Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33: 1834-1839.
9. Wilcock G, et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *International Clinical Psychopharmacology* 2002, 17:297–305.
10. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2009.
11. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1.
12. Szatmári S, Whitehouse P. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1.
13. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2.
14. Alvarez-Sabín, et al. Long-Term Treatment with Citicoline May Improve Poststroke Vascular Cognitive Impairment. *Cerebrovasc Dis* 2013;35: 146–154.
15. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1
16. Ihl R, et al. Efficacy and Tolerability of a Once Daily Formulation of *Ginkgo biloba* Extract EGb 761® in Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia: Results from a Randomised Controlled Trial. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 41–46.
17. Ihl R, et al. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: review of recently completed randomised, controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; Early Online: 1–7.
18. Gauthier S, et al. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9 2065–2077.

19. Guekht AB, et al. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 20, No. 4 (July-August), 2011: pp 310-318.
20. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1.
21. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2.
22. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6.
23. Kim K, et al. Cognitive Stimulation as a therapeutic modality for dementia: a meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2017; 14(5): 626-639.
24. Kivipelto M, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's & Dementia* 9 (2013) 657–665.
25. Ngandu T, et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255–63.



TÀI LIỆU ĐƯỢC BIÊN SOẠN BỞI
Hội Bệnh Alzheimer và Rối Loạn Thần Kinh Nhận thức
Việt Nam

www.alzvietnam.org