**Kliiniline küsimus nr 12:**

Kas Alzheimeri tõvega patsientidel, kellel esineb psüühika- ja käitumishäireid, kasutada sümptomite leevendamiseks mittefarmakoloogilisi sekkumisi vs. **farmakoloogilist ravi (psühhotroopsed ravimid, neuroleptikumid, antidepressandid uinutid, rahustid)** vs. samaaegselt mittefarmakoloogilisi sekkumisi ja farmakoloogilist ravi?

Kriitilised tulemusnäitajad:
patsiendi käitumis- ja psüühikahäirete vähenemine, patsiendi ohutuse tagamine, patsiendi ohjamisvajaduse ennetus, patsiendi elukvaliteet, patsiendi asutushoolduse vajaduse edasilükkamine, lähedase/omastehooldaja/hooldaja elukvaliteet, lähedase/omastehooldaja/hooldaja koormatus.

**Otsingustrateegia:**AGREE-ga hinnatud ravijuhendid, millele lisaks otsisin aastatel 2005 - 2016 avaldatud meta-analüüse, süstemaatilisi ülevaateid, ekspertide soovitusi otsingusõnaga “Alzheimer” AND “neuropsychiatric”, “Alzheimer” AND “management”, järgnevatest andmebaasidest: guideline.gov, WHO, NICE, CADTH, AHRQ ja Medline.
Kokku leitud 1 relevantne meta-analüüs, 4 süstemaatilist ülevaadet, 1 ekspertpaneeli soovitus, 1 tõenduspõhise kirjanduse kokkuvõtet (NICE *Evidence Summary* ).

**a) Ravijuhendid (farmakoloogiline ravi):

Kokkuvõte ravjuhendites leiduvast:**Antud küsimust käsitleb AGREE-ga hinnatud ravijuhendtest 7 (APA Watch 2007, APA Watch 2014, EFNS, California Workgroup, Alz\_NICE, CCCDTD\_2012, CMAJ-2008).
Kuna tõenduspõhist materjali ei ole väga palju, korduvad samad viited erinevates ravijuhendites ja soovitused on sarnased, välja arvatud valproaadi puhul – mida APA 2007 mainitakse kui alternatiivi antipsühhootikumidele, ning 2008.aastast alates kirjutatakse ühemõtteliselt, et valproaadil ei ole platseeboga võrreldes efekti käitumis- ja psüühikahäirete ravis.
Kõikides ravijuhendites tuuakse välja üldised soovitused psühhofarmakoloogilise ravi läbiviimiseks Alzheimeri tõvega patsientidel ning kahes ravijuhendis (APA 2007 ja California Workgroup’i 2014a ravijuhend) ka konkreetsed soovitused ravimite ja nende annuste kohta. Kõikides ravijuhendites mainitakse, et alati on esimeseks valikuks mittefarmakoloogilised meetodid, kuna farmakoloogilisel ravil ei märkimisväärset efektiivsust võrreldes platseeboga ning farmakoloogiline ravi on seotud oluliste kõrvaltoimetega. Käitumis-ja psüühikahäired Alzheimeri tõvega patsientidel on enamasti lainetava kuluga, mistõttu tuleb pidevalt uuesti üle hinnata ravivajadus.
Ühtegi ravimit ei ole FDA käitumis- ja psüühikahäirete ravis Alzheimeri tõvega patsientidel heaks kiitnud. Ainsad ravimid, millel on randomiseeritud kliinilistes uuringutes leitud mõõdukat efekti agitatsiooni, agressiivsuse ja psühhoosi leevendamisel, on atüüpilised antipsühhootikumid – risperidoon, olansapiin ja aripiprasool (soovitus põhineb paaril randomiseeritud uuringul, mille tulemused on 2013.aasta süstemaatilises ülevaates kokku võetud; Seitz et al). Kõikides ravijuhendites soovitatakse antipsühhootikume kasutada vaid rasketel juhtudel, kui esineb patsiendi või teiste inimeste kahjustamise risk, kuna antipsühhootikumidega on seotud mitmed olulised kõrvaltoimed, sealhulgas suurenenud insuldi risk ja suremus.
Antidepressantide efektiivsuse kohta ei ole head tõenduspõhisust, kuid kõikides ravijuhendites soovitatakse kliiniliselt olulist depressiooni, nii suitsidaalsusega kui ilma, farmakoloogiliselt ravida. Eelistatud on siin SSRI-d (kõige parem taluvus). Bensodiasepiine soovitatakse vältida ja kasutada vaid spetsiifilistes olukordades (väljendunud agitatsioon või protseduuri eelselt).
Koliinesteraasi inhibiitorid ei mõjuta käitumis- ega psüühikahäireid.

**AGREE-ga hinnatud ravijuhendid:**

**1. Practice Guidelines for the Treatment of patients with Alzheimer’s disease. APA 2007:**Psühhoosi, agressiivsuse ja agitatsiooni farmakoloogilise ravi alustamise kaalumisel tuleb kindlasti mõelda, kas ravi on patsiendile ka ohutu.
 - enne farmakoloogilise ravi alustamist tuleb hoolikalt hinnata käitumishäire põhjuseid: kas on lisandunud somaatiline probleem, psühhosotsiaalne probleem, või midagi keskkonnast tulenevat. Kui nii on, siis esmalt tegeleda nende probleemide kõrvaldamisega.
 - kui sellest ei ole piisavat efekti ning sümptomid ei põhjusta patsiendile ega tema lähedastele olulist ohtu ega distressi, siis esmalt püüda vähendada sümptomeid patsienti rahustades ning selgitusi jagades.
 - farmakoloogilist ravi alustades mõelda patsiendi ohutuse peale. Ravimite kasutamise näidustust tuleb pidevalt dokumenteerida ja üle hinnata.
 - patsiendi lähedasi informeerida kõrvaltoimetest, eeskätt suurenenud suremusest antipsühhootikumide kasutamisel.

**Psühhoos, agiteeritud, agressiivsus
1. antipsühhootikumid:**

- kui psühhootilised sümptomid (hallutsinatsioonid, luul) põhjustavad minimaalselt distressi patsiendile ning ei kaasne agitatsiooni ega agressiivsust, siis kõige parem on neid mitte-farmakoloogiliste meetoditega ravida.

- kui need sümptomid aga põhjustavad distressi ning ohustavad patsienti ja/või tema lähedasi, on näidustatud väikeses annuses antipsühhootikum (AP) + mittefarmakoloogilised meetodid. Ei ole häid andmeid selle kohta, milline AP on parem ja ohutum. Teada on, et AP-d on seotud mitme raske kõrvaltoimega: suurenenud surmarisk; kardiovaskulaarsed tüsistused; ekstrapüramidaalne sündroom, sh tardiivne düskineesia; maliigne neuroleptiline sündroom; hüperlipideemia; kaalutõus; diabetes mellitus; sedatsioon; kognitsiooni halvenemine.
Teise põlvkonna antipsühhootikumidel on *black box* hoiatus – suurendavad surma riski vanadel inimestel. Samasugune risk on ka tüüpilistel AP-del.

Seetõttu kasutada ettevaatusega ning kõige väiksemas efektiivses annuses.

*Soovitus põhineb peamiselt hooldekodudes ja ambulatoorsel ravil viibivatel patsientidel läbi viidud uuringutest, mis on kestnud 6-12nädalat. Vähesed uuringud on jälginud patsiente rohkem kui 12 nädalat, kuid kliiniline praktika toetab antipsühhootikumide pikemaajalist kasutamist.*

- kui patsient on mitte-psühhootiline, kuid on agiteeritud ning agressiivne – samuti AP näidustatud (kirjanduse põhjal).

Tõenduspõhisus nii 1. kui 2.põlvkonna AP efektiivsuse kohta põhineb mitmetel RCT-del ning meta-analüüside, kuid efekt on enamasti „mõõdukas“.

 *Clinical Antipsychotic Trials of intervention effectiveness* (CATIE-AD) uuring (2006): atüüpilistel antipsühhootikumidel ei ole võrreldes platseeboga selgelt eelist Alzheimeri tõvega patsientide psühhoosi või agressiivsuse ravis, kuid ravimitel olid siiski mõningad eelised (ei ole täpsustatud). Efekti puudumise tõttu katkestati ravi pigem kvetiapiini ning platseebo kui olasnapiini või risperidooniga.

Antipsühhootilise ravi soovitused:

 - ravimi valik: 2.põlvkonna AP seas ei ole erilist efektiivsuse ja tolereerimise erinevust (CATIE-AD), kuid kiiremini katkestati ravi kvetiapiiniga toime puudumise tõttu. Kuna kõrvaltoimete profiil on 2.plvk AP-del soodsam kui 1.plvk omadel, siis soovitatakse neist alustada. Otsus mingi konkreetse AP kasuks tehaksegi kõrvaltoimete profiili alusel. Nt aripiprasoolil ja kvetiapiinil soodsam profiil kui klosapiinil.

Võib proovida „kaks kärbest ühe hoobiga“ tabada – nt kui probleemiks insomnia, siis valida rohkem sedeeriva toimega AP.

 - alustada väikesest doosist ja leida kõige väiksem efektiivne annus. Soovitatavad annused:

**Tabel 1.1** APA 2007 soovituslikud antipsühhootikumide annused

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Antipsühhootikum** | **Algannus (mg päevas)** | **Max doos (mg päevas)** |
| haloperidool | 0,25-0,5 | 2,0 |
| risperidoon | 0,25 – 1,0 | 1,5-2,0 |
| klosapiin | 12,5 | 75,0-100,0 |
| olansapiin | 1,25-5,0 | 10,0 |
| kvetiapiin | 12,5-50,0 | 200,0-300,0 |
| aripiprasool | ei ole teada – vist 5mg x 1 | 15,0 |

Risperidoon tekitab ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid annusest sõltuvalt, mistõttu on eelistatud väiksemad annused (1mg vs 2mg).

 - pidada meeles, et raviefekti ilmnemine võtab aega ning liiga kiire annuse tiitrimine võib viia kõrvaltoimete tekkeni. Noorematel, heas üldseisundis ning väga agiteeritud patsientidel võib vaja minna maksimaalsest annusest suuremaid doose.

 - kõrvaltoimete tekkel vähendada annust

 - kuna AP kasutamine on seotud oluliste riskidega, siis nende kasutamine on näidustatud vaid psühoosi ning käitumishäirete puhul ja neid ei peaks kasutama primaarselt unehäirete või ärevuse raviks.

 - iga paari kuu tagant on soovitatav annust vähendada või proovida ravi lõpetada, samas arvesse võttes relapsi riski.

 - kliinilises praktikas kasutatakse enamasti püsiravi (kuurina), kuid hootiste häirete raiks võib olla sobivam vastavalt-vajadusele skeem.

 - eelistatud manustamisviis on suukaudne (p.o), kuid mõnikord võib olla mõistlik ka intramuskulaarselt (i.m) manustamine - erakorralises situatsioonis või näiteks kirurgilise protseduuri eel.

 - enamasti manustatakse 1 x päevas (v.a kvetiapiini, mida võib vaja minna 2 x p), kuna AP-del on pikk poolväärtusaeg.

 - üldiselt tuleb vältida olulise antikolinergilise toimega preparaate dementsetel patsientidel.

Kui AP-d on ebaefektiivsed: karbamasepiini, valproaadi või SSRI-ga hoolikalt jälgitud lühike prooviravi.

**Kõrvaltoimed:**

 - kerged-mõõdukad: akatiisia, parkinsonism, sedatsioon, perifeersed ja tsentraalsed antikolinergilised toimed, deliirium, posturaalne hüpotensioon, südame erutusjuhtehäired, UTI-d, uriini inkontinents, kukkumised

- tõsised: tardiivne düskineesia (doosist ja ravi kestusest sõltuv risk; suurem risk ka naistel ning dementsetel või ajukahjustusega inimestel, ning vanemaealistel üldiselt); maliigne neuroleptiline sündroom (2.plvk omadega vähem); agranuotsütoos (klosapiiniga), hüperlipideemia, insuliinsõltumatu suhkurtõbi, kaalutõus, tserebrovaskulaarsed häired (2.plvk omad: aripiprasool, olansapiin, risperidoon, aga mitte kvetiapiiniga), surm (meta-analüüsist selgus, et nii 1.kui 2.plvk (aripiprasool, olansapiin, risperidoon ja kvetiapiin) antipsühhootikumide kasutamine on seotud suurema suremusega vanemaealistel dementsetel patsientidel).

**Kuna psühhoos ja agitatsioon on dementsuse kulus lainetava iseloomuga, siis pidevalt hinnata uuesti üle nende farmakoloogilise ravi vajadust.** Kergemate sümptomitega patsientidel on tõenäoliselt ravivajadus väiksem ja neil saab kergemini AP ravi lõpetada.

**2. bensodiasepiinid** (BDZ):andmed BDZ kasust on mõõdukad. Vähema tõenäosusega saavutatakse agitatsiooni ja psühhoosi ravis soovitud efekt ning suurema tõenäosusega tekivad kõrvaltoimed. Kasutatakse väljendunud ärevusega patsientidel, ning vastavalt vajadusele protseduuride eelselt – nt hambaravis, või arsti juures läbivaatuseks. Pikaajalist kasutamist välditakse. Kui kasutatakse üle 1 kuu – soovitatakse annust aeglaselt alla tiitrida, mitte järsult lõpetada (ärajäämanähud).

Kõrvaltoimed: sedatsioon, kognitsiooni halvendamine, ataksia, amneesia, deliirium, suurenenud kukkumisrisk, hingamisprobleemide risk (NB! Öise hingamishäirega patsiendid), paradoksaalne ärevus. BDZ sõltuvus. Disinhibitsioon ja sellest sihipärase käitumise halvenemine – võimalik, aga pigem teoreetiline kõrvaltoime.

Eelistatud preparaadid: lorasepaam, oksasepaam – kuna neil ei ole aktiivseid metaboliite.

Mitte-eelistatud: diasepaam, klonasepaam – kuna neil pikem poolväärtusaeg, sh aktiivsed metaboliidid.

BDZ tarvitades läheb nädalaid aega, enne kui saavutatakse püsikontsentratsioon. BDZ soovitatakse kasutada väikestes annustes ning annust aeglaselt tiitrida. BDZ tarvitajatel on ka suurem kukkumiste risk ning seega ka suurem reieluukaela murru risk.

 **Tabel 1.2.** APA 2007 soovituslikud bensodiasepiinide annused.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bensodiasepiin** | **Algannus (mg päevas)** | **Püsiannus(mg päevas)** | **Märkused** |
| lorasepaam | 1...3 | 0,5-1,0mg 1...4 x päevas | Antakse p.o (või i.m erakorralises situatsionis) 0,5-1,0mg iga 4-6h järel vastavalt vajadusele. |
| klonasepaam | 0,5 | kuni 2 |  |
| oksasepaam |  | 7,5 – 15,0mg 1...4 x päevas | imendub aeglasemalt, seega ei ole hea valik vastavalt vajadusele kasutamiseks |

**3. Antikonvulsandid:** minimaalselt tõenduspõhisust.

Karbamasepiin – mõnes uuringus on leitud, et väikeses annuses võib olla mõõdukas agitatsiooni vastane toime. Kõrvaltoimete profiil kaalub siiski kasu üle, ning tõenduspõhisust on vähe. Seega ei soovitata rutiinselt kasutada.

Valproaat – ei ole soovitatav rutiinselt kasutada agitatsiooni leevendamiseks. Enamik RCT on leidnud, et võrreldes platseeboga efekti ei ole. Mõni RCT on leidnud positiivset efekti. Cochrane 2004.a ülevaade võttis kokku, et efekt ei ole piisavalt tõestatud.

Lühiaegne prooviravi karbamasepiini või valproaadiga on näidustatud individuaalsetel juhtudel, kui patsient on ülitundlik AP-le või AP ei toimi; kel on väga palju kardiaalseid riskitegureid; kes ei ole psühhoosis ning on kergelt agiteeritud. Kindlasti ravi lõpetada, kui efekti ei ilmne.

Soovitatavad annused:

 - karbamasepiin: 50-100mg päevas, 2-s kuni 4-s annuses, annust tõsta kuni kontsentratsioon veres 8-12ng/mL või kuni efekt käitumisele/kõrvaltoimed ilmnevad.
Kõrvaltoimed: ataksia, kukkumised, sedatsioon, segasusseisund. Interaktsioonid ravimitega. Harvadel juhtudel luuüdi supressioon. Hüponatreemia *(syndrome of inaproppriate antidiuretic hormone secretion).*

 - valproaat: 2..3-s annuses, päevane algdoos 125-250mg. Tõsta annust kuni kontsentratsioon veres 50-60ng/mL (100ng/mL harvadel juhtudel), või kuni efekt/kõrvaltoimed ilmnevad.
Kõrvaltoimed: sedatsioon, GI häired, segasusseisund, ataksia, kukkumised. Luuüdi supressioon, hepatotoksilisus, trombotsütopeenia, hüperammoneemia.

Monitoorida kõrvaltoimeid vereanalüüsi kaudu: CBC, elektrolüüdid, maksa ensüümid.

Samuti minimaalselt tõenduspõhisust: liitium, beetablokkerid.

Nimetatud ravimitel on ka tõsised kõrvaltoimed, mistõttu neid ravimeid ei ole psühhoosi ega agitatsiooni ravis soovitatav kasutada – välja arvatud neil patsientidel, kel muu ravi ei ole olnud piisavalt efektiivne.

**Depressioon:**
depressiooniga patsiente tuleks kindlasti hinnata suitsiidi riski osas.

Tõenduspõhisus AD efektist dementsusega patsientidel on *„mixed“,* aga kliiniline konsensus toetab prooviravi antidepressantidega neil dementsetel patsientidel, kel on kliiniliselt oluline püsiv meeleolulangus.

Ravimi valik: põhineb kõrvaltoimete profiilil ja sõltub konkreetsest patsiendist.

- SSRI-d: võib-olla on eelistatud, kuna neid talutakse paremini kui teisi AD-sid.

-Bupropioon, venlafaxine, mirtazapine – võivad ka olla efektiivsed.

-Olulise antikolinergilise toimega ravimid (amitrüptillin, imipramine) – peaks vältima.

-Psühhostimulandid: (ei ole täpsustatud) võivad olla mõnikord depressiooni ravis hea efektiga, eriti märkimisväärse somaatilise patoloogiaga patsientidel (ei ole täpsustatud).

EKR: uuringuid ei ole, aga kliiniline kogemus viitab sellele, et raviresistentsetel patsientidel võiks olla efektiivne.

**Apaatia:**
andmeid ei ole palju, aga psühhostimulandid (ei ole täpsustatud), bupropioon, bromokriptiin ja amantadiin võiksid olla efektiivsed.

**Unehäired:**sagedased; esmane käsitlus – ööpäeva rütmi säilitamine, unehügieen.

Farmakoloogiline sekkumine on näidustatud sel juhul, kui mittefarmakoloogiline ei ole olnud efektiivne.

Ravimi valik: kui patsient vajab ka muu kaasneva psühhiaatrilise häire raviks mõnda ravimit, siis valida see sedeeriva toimega ning manustada enne magamaminekut.

Primaarselt unehäire raviks: trasodoon, zolpideem, zaleplon *(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud).* On vähe andmeid nende ravimite efektiivsuse kohta.

BDZ: vaid lühiajaliselt, kuna esineb risk päevaseks unisuseks, tolerantuse tekkeks, tagasilöögi-insomniaks (*rebound-insomnia)*, kognitsiooni halvenemisele, kukkumisele, pidurdamatusele, deliiriumiks.

Difenhüdramiin: ei soovitata kasutada antikoliinergilise toime tõttu.

Antipsühhootikumid: ei peaks isoleeritud unehäire ravis ka**etsiifiline või kui muud ravimid ei ole andnud soovitud efekti:**

väikeses doosis BDZ näidustatud.

**2. Guideline for Alzheimer’s Disease Management. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer’s Disease Management. Final Report. 2008.**
1. Kui tegemist pole just erakorralise olukorraga, on eelistatud mittefarmakoloogiline ravi.
2. Sümptomite järsu alguse puhul tuleb hoolikalt patsienti uurida kaasuvate terviseprobleemide osas - näiteks valu, infektsioon, kardiopulmonaalne dekompensatsioon. Samuti mõelda ravimite kõrvaltoimele. Sageli on käitumuslikud häired ainsaks viisiks, kuidas raske Alzheimeri tõvega patsient saab oma terviseprobleemidest hooldajale märku anda.
3. Dokumenteerida sümptomite intensiivsus ja koostada individuaalne raviplaan: ravi eelselt defineerida sümptomid, mida püütakse farmakoloogiliselt mõjutada, samuti ravi eesmärk. Sümptomid võivad farmakoloogilise raviga leeveneda, kuid tõenäoliselt täielikult ei taandu. Ravi eelselt tuleb selgitada võimalikke kõrvaltoimeid ning ravi lõpetamise näidustusi.
4. Sümptomite esinemist ja ravivajadust tuleb regulaarselt üle hinnata: kui raviefekt on saavutatud, proovida iga 4-6 kuu järel ravimi annust vähendada.
5. Hinnata ka hooldaja stressi ning toimetulekustrateegiaid.
6. Psühhotroopseid ravimeid kasutada ettevaatusega, monitoorides kõrval- ja koostoimeid.
7. Alati alustada ravi väikese annusega ja tiitrida aeglaselt (nädalate jooksul) kuni soovitud efektini või kõrvaltoimete ilmnemiseni.
8. Kasutada ühte psühhotroopset ravimit korraga.
9. Psühhotroopsete ravimite kasutamine Alzheimeri tõvega patsientidel on vastuoluline ning ühtegi konkreetset ravimit ei ole FDA selleks puhuks heaks kiitnud. Tõenduspõhisus on nõrk, välja arvatud atüüpiliste antipsühhootikumide puhul.

**Psüühika- ja käitumishäirete farmakoloogiline ravi.**
**1. Atüüpilised antipsühhootikumid:** 2006. aastal tehtud metaanalüüs randomiseeritud, platseebo-kontrollitud uuringutest (Ballard et al.,) leidis, et risperidoon ja olansapiin vähendasid agressiivsust, ja risperidoon vähendas psühhootilisi sümptomeid. Nende ravimite kasutamine oli aga oluliselt seotud kardiovaskulaarsete tüsistuste riskiga. Mainitakse ära 2005. (Schneider, Dagerman & Insel) ja 2006. aastal (Carson, McDonagh & Peterson) avaldatud ülevaated, milles tuvastati suurenenud suremus atüüpiliste antipsühhootikumidega ravitud dementsete patsientide seas.
2006. aastal avadas FDA *“black box”* hoiatuse atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise kohta dementsetel patsientidel. 2007. aasta uuringus (Harrison & Therrien) leiti, et antipsühhootikume tarvitavatel Alzheimeri tõvega patsientidel oli hiljutine autobiograafiline mälu kehvem võrreldes nende patsientidega, kes antipsühhootikume ei tarvitanud. Samas on siiski antipsühhootikumid näidustatud, kui esinevad rasked käitumishäired.
Tüüpilised antipsühhootikumid: 2005.aasta metaanalüüsi (Wang et al) põhjal on tüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste (insult, müokardiinfarkt, alumiste hingamisteede infektsioonid) ligikaudu sama mis atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamisel. Samas on tardiivse düskineesia risk nende preparaatidega oluliselt suurem.
Antikonvulsandid: randomiseeritud, kontrollrühmaga topeltpimedates kliinilistes uuringutes on uuritud vaid karbamasepiini ning valproaati. Karbamasepiin parandas oluliselt käitumiishäireid ja psühholoogilisi sümptomeid Alzheimeri tõvega patsientidel, kuid seda peaks kasutama ettevaatusega võimalike ravimite koostoimete ning kõrvaltoimete tõttu.
Valproaat ei ole platseeboga võrreldes efektiivsem.
**Antipsühhootikumide näidustused: problemaatiline luul, hallutsinatsioonid, raske psühhomotoorne agitatsioon, kaklusvalmidus.**
**Tabel 2.1.** California Workgroup’i soovituslikud antipsühhootikumide annused (2008a)

|  |
| --- |
| **Atüüpilised:** |
| aripiprasool | algannus: 5mg/päevaspüsiannus: 10mg/päevas | üldiselt mitte-sedeeriv, kaalu mitte mõjutav |
| klosapiin | -algannus: 12,5mg x 2-max annus: 75-150mg (jagatud annustes) | -ei ole üldiselt esmavaliku ravim. -vajalik iganädalane vereanalüüside tegemine (agranulotsütoosi risk) ning iga 3 kuu järel HbA1C, Glc ning kolesterooli määramine. - *Black Box* hoiatus: kardiorespiratoorsed kõrvaltoimed (ortostaatiline hüpotensioon, südametegevuse- ja hingamisseiskus bensodiasepiinidega koos tarvitamisel), agranulotsütoos, epileptiline hoog, müokardiit. |
| olansapiin | -algannus p.o: 2,5mg õhtul(selles annuses on efekt ärevuse vastu platseebost parem, muus osas aga platseeboga võrdne);-max: 7.5-10mg15mg = platseebo. -i.m: 2,5 - 5mg | -NB: on antikolinergilise toimega. Võib mõjutada tasakaalu. -monitoorida HbA1C, Glc, kolesterooli iga 3 kuu järel-vältida Lewy kehakeste dementsuse ning Parkinsoni tõve korra |
| kvetiapiin | -algannus:12,5mg x 2 või 25mg x 1 õhtul-max: 200mg x 2Terapeutiline annus ei ole väga kindlalt teada | -rohkem sedeeriv- ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid vähe (sarnane platseebole) |
| risperidoon | -algannus: 0,25mg õhtul või 0,25mg x 2- efektiivne annus: 1mg päevas | -olemasolev tõenduspõhisus toetab kasutamist madalas annuses-ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed sagedasemad annuses 2mg-monitoorida HbA1C, Glc, kolesterooli iga 3 kuu järel |
| ziprasidoon | -algannus: 10mg päevas-max: 80mg -i.m: 20mg | -QT-pikenemise oht: enne ravi alustamist vajalik EKG, mida korrata perioodiliselt ravikuuri vältel. -võtta koos söögiga (suurendab biosaadavust)-üldiset mitte.sedeeriv, kaaluneutraalne-tõenduspõhisus: juhuanalüüsidest |
| **Tüüpilised:** |
| kloorpromasiin | **mitte kasutada käitumishäirete korral** | - kasutamist piiravad oluline hüpotensioon, antikolinergilised sümptomid ning sedatsioon -võimalik kasutada nt kupeerumatu luksumise, iivelduse/oksendamise korral |
| haloperidool | - | -ennetada ekstrapüramidaalseid kõrvaltoimeid! Kui tekivad: vähendada annust või vahetada preparaati. -parenteraalselt manustatuna võib olla efektiivne ägeda käitumishäire korral, mil on vaja kiiret ravivastust |
| -thioridazine- benztropine mesylate-fluphenazine-loxapine-molindone-perphenazine-thiothixene-trihexyphenidyl-trifluoperazine | **mitte kasutada** |  |

**2. Meeleolu stabilisaatorid:
Näidustus:** problemaatiline luul, hallutsinatsioonid, raske psühhomotoorne agitatsioon, kaklusvalmidus. Efektiivne alternatiiv antipsühhootikumidele väljendunud agitatsiooni, impulsiivsuse, repetiivse käitumise korral. **Tabel 2.2.** California Workgroup’i soovituslikud antkonvulsantide annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ravim** | **Annus** | **Märkused** |
| karbamasepiin | -algannus:25mg x 2-max:300mg päevas (jagatud annustena) | -monitoorida regulaarselt leukotsüüte ja maksaensüüme.-NB! interaktsioonid ravimitega-kõrvaltoimed võivad osutuda problemaatilisteks |
| valproaat | **-**algannus: 125mg päevas-max:500mg x 2(võib vaja minna ka suuremaid doose) | -monitoorida maksaensüüme, trombotsüüte, PT/PTT-*black box* hoiatus: pankreatiit, hepatotoksilisus**-efektiivsuse kohta vähe tõenduspõhisust**-impulsikontrolli häire, agressiivse käitumise puhul kaaluda SSRI kasutamist |

**3. Bensodiasepiinid: peaks vältima nende kasutamist, aga vajadusel lühikese kuurina võivad olla efektiivsed.
Näidustus:** insomnia, ärevus, akuutne agitatsioon. Samuti näidustatud spetsiifilistes olukordades.
**Madalad annused,** ⅓ või ½ tavaannusest on sobivaimad.
 Regulaarne tarvitamine võib viia tolerantsi, sõltuvuse ja/või depressiooni tekkele. Erilist ettevaatust bensodiasepiinide ja alkoholi koostarvitamisel.
 **Tabel 2.3.** California Workgroup’i soovituslikud bensodiasepiinide annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ravim** | **Annus** | **Märkused** |
| alprasolaam | kõikide BDZ puhul ½ või ⅓ tavalisest täiskasvanutel kasutatavast annusest | tugeva toimega, keskmise toimepikkusega. Ärajäämanähud võivad osutuda problemaatiliseks. |
| klonasepaam | 1mg klonasepaam = 1mg lorazepam | tugeva toimega, pikatoimeline. Võib olla kasulik nt BDZ võõrutuse korral. Ei ole aktiivseid metaboliite.  |
| diasepaam | **-** | nõrga toimega, keskmise toimepikkusega. Aktiivsed metaboliidid, mis eakate organismis kuhjuvad.  |
| lorasepaam | 1mg lorazepam = 5-10mg diazepam (p.o, sublinguaalne, parenteraalne) | keskmise toimepikkusega.NB! lorazepam ei ole lühitoimeline ega ole ohutum kui teised BDZ. |
| oksasepaam | **-** | nõrga toimega, keskmise toimepikkusega.  |
| temazepam*(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* | **-** | nõrga toimega, keskmise toimepikkusega. |
| tiazolam(*(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* | **Üldiselt vältida kasutamist(välja arvatud protseduurieelselt, nt hambaarsti juures)** | Tugeva toimega, lühitoimeline. Tagasilöögi-insomnia (*rebound-insomnia)* |

 **Tabel 2.4.** California Workgroup’i soovituslikud teiste anksiolüütikumide annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ravim | Annus | Märkused |
| Buspiroon | -algannus: 5mg x 2-max:20mg x 3 | -Kerge-mõõduka agitatsiooni puhul-toimealgus võib võtta 2-4 nädalat-vähe tõenduspõhisust |
| zolpideem | 5mg enne magamaminekut | -aeglustunud maksakliirens eakatelKõrvaltoimed:-amnestiline sündroom-uneskäimine-hallutsinatsioonid |

 **4. Antidepressandid:**2002a süstemaatiline ülevaade (Bains, Birks & Dening) - dementsetel patsientidel depressiivsete sümptomite ravimise osas on tõenduspõhisus nõrk. Avadatud on väike hulk väikese valimiga uuringuid.Ravimi valik baseerub eelneval ravivastusel, taluvusel ning potentsiaalselt kasulikel kõrvaltoimetel (nt sedatsioon või aktiveeriv toime). Prooviravi kestab 4-8 nädalat. Reeglina tõstetakse annust iga 5-7 päeva järel, kuni on saavutatud terapeutiline toime või kuni ilmnevad häirivad kõrvaltoimed. Ravi lõpetatakse 10-14 päeva jooksul, vältimaks võõrutusnähte.
NB! Depressiivne patsient, kel on lisaks ka psühhootilised sümptomid, vajab lisaks antidepressandile ka antipsühhootikumi.
 **Tabel 2.5.** California Workgroup’i soovituslikud tritsükliliste antidepressantide annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ravim | Annus | Märkused |
| Nortriptüliin | -algannus: 10mg õhtul-max: 100mg x 1 | -Mõõdukas antikolinergiline toime-mõõdukas sedeeriv toime, mis võib olla kasulik agiteeritud depressiivse patsiendi puhul, samuti insomnia korral. |
| Desipramine*(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* | -algannus:10-25mg x 1 (hommikul)-max:150mg päevas | -aktiveeriv toime-väiksem hüpotensiooni ja antikolinergiliste kõrvaltoimete risk-võib põhjustada tahhükardiat |
| Doxepine*(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* | -algannus:10-25mg (õhtul)-max:150mg | -oluline hüpotensioon ja antikolinergilised kõrvaltoimed piiravad kasutamist |

**Tabel 2.6.** California Workgroup’i soovituslikud selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ravim | Annus | Märkused |
| Tsitalopraam | Algannus: 10mg x 1Max: 40mg x 1 | Üldiselt hea taluvus; kõrvaltoimetest võivad esineda iiveldus ja unehäired .Pollock et al.,2007: demetsetel käitumis- ja psüühikahäirete ravis efektiivne (võrreldav risperidooniga) ning oluliselt efektiivsem platseebost.  |
| Estsitalopraam | Algannus: 10mg x 1Max: 20mg x 1 | Üldiselt hea taluvus; kõrvaltoimetest võivad esineda iiveldus ja unehäired . |
| Fluoksetiin | Algannus: 10mg üle päevaMax: 20mg x 1 | Aktiveeriv toime.Väga pikk poolväärtusaeg (kuni 15 päeva, aktiivse metaboliidi norfluoksetiini arvelt).Kõrvaltoimete teke võib võtta nädalaid aega. |
| Fluvoksamiin | Algannus: 25mg x 1Max: 100mg x 2Annust vähendada poole võrra, kui samaaegselt tarvitatakse varfariini, alprasolaami või triasolaami. | - |
| Paroksetiin | Algannus: 10mg x 1Max:40mg x 1 | Vähem aktiviseeriv, kuid tugevama antikolinergilise toimega kui fluoksetiin |
| Sertraliin | Algannus: 25mg x 1Max:200mg x 1 | Hea taluvus. Mõjutab vähem teiste ravimite metabolismi. |

**Tabel 2.7.** California Workgroup’i soovituslikud serotoniini ja norepinefriini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI) annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ravim | Annus | Märkused |
| duloksetiin | Algannus: 20mg x 1Max: 60mg x 1 | Aktiveeriv toime. Toit aeglustab imendumist. Mõjutab seksuaalfunktsiooni vähe või üldse mitte.Eelneva maksakahjustusega inimesel võib süvendada kahjustust.  |
| Venlafaksiin | Algannus: 37,5mg x 2Max: 225mg x 1<150mg annuses esineb vaid SSRI toime, 150...225mg annuses SNRI toime | Aktiveeriv toime. Kõige tugevama toimega SSRI-plus antidepressant.Ei mõjuta seksuaalfunktsiooni.Võib põhjustada rasket võõrutussündroomi. |

**Tabel 2.8.** California Workgroup’i soovituslikud muude meeleolu mõjutavate ravimite annused (2008a)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ravim | Annus | Märkused |
| Bupropioon | Algannus: 37,5mg x 1, seejärel:Max koheselt toimeainet vabastav preparaat: 150mg x 1Max modifitseeritult toimeainet vabastav preparaat: 150mg x 2Max prolongeeritult toimeainet vabastav: 450mg x 1 | Tõenäoliselt kiirelt aktiveeriv. Insomnia riski vähendamiseks anda 2.annus enne kl 15. Mõjutab seksuaalfunktsiooni vähe või üldse mitte. Vältida agiteeritud patsientidel ning epileptikutel |
| Liitium | Algannus: 150mg x 1Terapeutiline kontsentratsioon (0,2-0,6mmol/L\*) saavutatakse tavaliselt annuses 150-300mg x 2 | Meeleolu stabiliseeriv ravim, mida võib kasutada ka antidepressandi toime tõhustamiseks. Eakatel on suuremate annustega neurotoksilisuse ohtEnne ravi alustamist analüüsid: TSH, kreatiniin, uurea, elektrolüüdid, uriini erikaal; lisaks EKG |
| Mirtasapiin | Algannus: 7,5mg enne magamaminekutMax: 30mg enne magamaminekut | Üldiselt hästi talutav. Soodustab uinumist (väiksemas annuses). Võib tõsta söögiisu ja kehakaalu. Mõjutab seksuaalfunktsiooni vähe või üldse mitte. |
| Nefazodone (*ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* | Algannus: 50mg x 2Max: 150-300mg | Hepatotoksilisus piirab kasutamistRavimite koostoimed alprasolaami ja triasolaamiga |
| Trasodoon | Algannus: 25mg enne magamaminekutMax: 200-400mg päevas (jagatud annustena) | Mõõdukas efektiivsus. Kasulik päevase agiteerituse korral. Primaarselt kasutatakse insomnia ja ärevuse korral.Ettevaatust ventrikulaarsete ekstrasüstolitega patsientidel kasutamisel.Ei mõjuta seksuaalfunktsiooni, kuid võib põhjustada priapismi. Tõenduspõhisust vähe, enamik andmetest pärineb kliinilisest kogemusest. |

**\*Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabor**

**Mõningate sümptomite farmakoloogiline käsitlus:
 - ekslemine:** ei allu farmakoloogilisele ravile (Herrmann, Gauthier & Lysy, 2007). Käsitletakse mitte-farmakoloogiliselt, välja arvatud juhul, kui ekslemist põhjustab ravimata depressiooniga kaasnev ärevus.
**- agitatsioon:** lühitoimelised anksiolüütikumid (oksasepaam, lorasepaam), või tsitalopraam.
**- unehäired:** antidepressandid (nt trasadoon), trankvilisaatorid, bensodiasepiinid võimalikult lühikese perioodi vältel. Melatoniin võib olla efektiivne. Tugevama sedatsiooni saavutamiseks on pikatoimelise bensodiasepiini asemel eelistatud antipsühhootikum.
Zolpideemi, zaleploni, ramalteoni (*(ei ole Eesti ravimiregistris registreeritud)* on kasutatud eakatel inimestel, kuid nende kasutamist ei ole Alzheimeri tõvega patsientidel uuritud.
**3. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. 2008.**Selles ravijuhendis esitatakse ärevuse ja unehäirete osas samad soovitused mis on juba eelnevates mainitud. Kliiniliselt olulist depressiooni soovitatakse ravida, kombineerides mittefarmakoloogilisi meetodeid farmakoloogilistega. Soovitatakse eelistada vähima antikolinergilise toimega antidepressanti, näiteks SSRI-d.**.**

**4. EFNS Guidelines for the Diagnosis and Management of Alzheimer’s Disease. 2010**

Management of BPSD begins with **careful search for trigger and/or exacerbating factors** including environmental cues, physical problems (infections, constipation), medication and depression or psychosis. **As studies of BPSD indicate a high placebo response, safe non-pharmacological management (education, exercise, aromatherapy, sensory stimulation, personalised music) should be tried wherever possible in the first instance as symptoms may naturally resolve within a short time**. (Grade C)

The beneficial effects of ChEIs and memantine for mild BPSD have been described above, but **a recent RCT found donepezil did not help clinically significant agitation in those with moderate to severe AD**.

**Both conventional and atypical antipsychotics reduce BPSD, with particular effects demonstrated for risperidone for agitation/aggression and psychosis** [De Deyn et al, 2005; Katz et al, 2007] (*I klassi tõenduspõhisus).* However, antipsychotics have important and potentially serious side effects, most especially increased stroke risk, increased mortality, parkinsonism and cognitive impairment [Schneider et al, 2005]. They should be used with caution, at low dose, and for the shortest period needed only for those with moderate to severe symptoms causing distress and after careful assessment of risk and benefit and after discussion with care-giver and, where possible, patient (Grade A). There is no evidence that conventional agents are any safer in regard to risk of stroke or mortality than atypical agents [Gill et al, 2007] and they have a less established evidence base and greater side effects.
Atypical agents have fewer side eﬀects and do not confer a greater risk of stroke or mortality than conventional drugs (Grade B).
Low doses of antipsychotics should be used with careful monitoring, and drugs prescribed for the minimum period required.

When BPSD have settled, antipsychotics can be withdrawn in most cases without re-emergence of

BPSD, unless behavioural disturbance is still present [Ballard et al, 2004].

Evidence for other drugs is limited, **carbamazepine may help aggression** [Tariot et al, 1998] *(II klassi tõenduspõhisus),* though most studies of valproate have been negative [Konovalov et al, 2008*] (II klassi tõenduspõhisus).*

**Antidepressants, especially Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), may be useful for depression in dementia** and do not have the adverse anticholinergic effects of older

tricyclics [Bains et al, 2009] *(II klassi tõenduspõhisus)* (Grade B).

**5. NICE Dementia. 2011.
Selle ravijuhendi üldine toon on, et käitumis-ja psüühikahäirete farmakoloogilist ravi tuleb hoolikalt kaaluda kõrvaltoimete tõttu ning kasutada limiteeritud ajaperioodil äärmisel vajadusel, regulaarselt taashinnates, kas ravi jätkamine on näidustatud või mitte.**

2004. aasta märtsis avaldas Medicines and Healthcare products Regulatory Agengy (MHRA)Committee on Safety of Medicines risperidooni ning olansapiini puudutava hoiatuse:
“Eakatel dementsetel inimestel, keda ravitakse risperidooni või olansapiiniga, on selgelt tõusnud insuldi risk. Seetõttu ei ole nende ravimite kasutamine eakatel dementsetel soovitatav. Risperidooni peaks ägeda psühhootilise seisundi puhul kasutama lühiajaliselt ning spetsialisti järelvalvel (olansapiin ei ole näidustatud ägeda psühhoosi korral). Ravimit ordineeriv arst peaks hoolikalt kaaluma tserebrovaskulaarsete tüsistuste riski neil patsientidel, kel on anamneesis insult või transitoorne isheemiline atakk. Samuti neil, kel on muud tserebrovaskulaarsed riskitegurid: hüpertensioon, diabeet, suitsetamine, kodade virvendusarütmia.
Kuigi käesolevalt on vähe andmeid teiste antipsühhootikumide ja suurenenud tserebrovaskulaarsete tüsistuste riski osas, peaksid neid välja kirjutavad arstid siiski meeles pidama, et selline oht võib esineda.
Dementsete patsientide antipsühhootilise ravi jätkamise vajadust tuleb korduvalt hinnata ning võimalusel kasutada mittefarmakoloogilisi vahendeid käitumis- ja psüühikahäire ravis.“

Kokkuvõttes soovitused:

 - farmakoloogilist ravi pakkuda vaid siis, kui psüühika ja käitumishäired põhjustavad olulist distressi patsiendile või seavad ohtu patsiendi enda või teised inimesed.

* kerge kuni mõõduka käitumis- ja psüühikahäirega Alzheimeri tõvega, vaskulaarse või segatüüpi dementsusega patsientidele ei ole ravi antipsühhootiliste ravimitega soovitatav kardiovaskulaarsete tüsistuste ning suurenenud surmariski tõttu. Neil on soovitatav kasutada mittefarmakoloogilisi meetodeid.
* raske käitumis- ja psüühikahäirega (psühhoos ja/või olulist distressi põhjustav agiteeritud käitumine) Alzheimeri tõvega, vaskulaarse või segatüüpi dementsusega patsientidele võib pakkuda antipsühhootilist ravi tingimustel:
 - eelnevalt on patsiendi ja/või tema omastega põhjalikult arutatud antipsühhootilise ravi riske (eelkõige suurenenud transitoorse isheemilise ataki ja insuldi riski ning võimalik kognitsiooni halvendav efekt)
 - muutused kognitiivses võimekuses peaksid olema hinnatud ja dokumenteeritud regulaarse intervalliga.
 - sümptomid, mida kavatsetakse mõjutada, tuleb tuvastada, nende raskusastmed hinnata ning dokumenteerida
 - muutused sümptomites, mida ravimitega mõjutatakse, tuleb regulaarse intervalliga dokumenteerida
 - tuleb arvesse võtta kaasuvate haigusseisundite, näiteks depressiooni, mõju
 - antipsühhootiline ravim valitakse peale individuaalset riski-kasu hinnangut
 - antipsühhootilist ravi alustatakse madalas annuses ning annust suurendatakse seejärel
 - ravi peaks olema ajaliselt piiratud ning näidustus regulaarselt taashinnatud (iga 3 kuu tagant või vastavalt kliinilisele vajadusel)
* kerge, mõõduka või raske Alzheimeri tõvega patsientidel, kel on raske käitumis- ja psüühikahäire, võib kaaluda ravi atsetüülkoliini esteraasi inhibiitoriga, juhul kui:
 - mittefarmakoloogiline ravi on mittekohane *(“inappropriate”)* või ebaefektiivne
 - antipsühhootiline ravi on mittekohane või ebaefektiivne

Farmakoloogilise ravi põhimõtted:
 - endale või teistele inimestele ohtlike dementsete inimeste käitumis- ja/või psüühikahäire ravi peab toimuma turvalises, vähestimuleerivas keskkonnas, teistest patsientidest eraldatuna.
 - farmakoloogilise ravi eesmärgiks peaks olema patsiendi rahustamine ning vägivaldse käitumise vähendamine, mitte kaasuva psühhiaatrilise haiguse ravi. Farmakoloogilise ravi käigus peaks vältima sedatsiooni.
 - vägivaldse käitumise käsitluses tuleks vältida kõrges doosis või kombineeritud ravimite kasutamist ning kasutama kõige madalamaid efektiivseid doose.
 - ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega, eriti neil patsientidel, kellel on kasutatud ohjeldusmeetmeid, järgmiste riskide tõttu:
 - teadvusekadu sedatsiooni asemel
 - ülesedeerimine
 - patsiendi ning tema lähedaste ja/või meditsiinipersonali vaheliste suhete halvenemine

Manustamisviis:
 - Eelistatud on suukaudne ravimi manustamise viis, kuid vägivalla, agressiivsuse ja väljendunud agiteerituse ravis võib minna vaja intramuskulaarset manustamisviisi. Intravenoosselt peaks ravimeid manustama vaid erandjuhtudel.
 - Intramuskulaarse manustamise puhul eelistada lorasepaami, haloperidooli või olansapiini. Eelistatud on monoteraapia.
 - Kui on vaja kiiret sedatsiooni, mõelda haloperidooli ning lorasepaami i.m kombineerimisele
 - Intramuskulaarne diazepaam ega kloorpromasiin ei ole dementsete inimeste käitumishäire ravis soovitatud.
 - 1. põlvkonna antipsühhootikumide kasutamise (nt i.m haloperidool) tuleb hoolikalt monitoorida düstoonia ja teiste ekstrapüramidaalsete kõrvaltoimete kujunemise osas. Kui kõrvaltoimed, eriti akuutsed düstoonilised reaktsioonid, muutuvad patsiendi jaoks häirivaks, tuleks kaaluda antikolinergilise ravimi kasutamist. Nende kasutamisel tuleb patsienti monitoorida kognitiivse võimekuse languse osas.
 - Sedeeritud patsiendil peaks pidevalt ning regulaarse intervalliga monitoorima vererõhku, pulssi, kehatemperatuuri, hingamissagedust, kuni sedeeriv toime on möödunud.

Dementsete patsientide kaasuva depressiooni ravis lähtuda NICE-i antidepressanravi põhimõtetest. Vältida antikolinergilise toimega antidepressante.

 **6. Practice Guidelines for the Treatment of patients with Alzheimer’s disease. APA 2014:
Agitatsioon ja psühhoos:
1. Antipsühhootikumid:**
2008.aastal laiendas FDA antipsühhootikumide *“black box”* hoiatust kõikidele 1.plvk rühma kuuluvatele ravimitele.
Andmed uuematest uuringutest (suuremad valimid, kuid kvaliteedilt ja väljunditelt /outcome/ erinevad):
 - kvetiapiinil annuses 200-300mg nõrk efekt käitumis- ja psüühikahäirele, lisaks annusest sõltuv sedeeriv toime
 - erinevaid AP-e (olansapiin vs haloperidool; kvetiapiin vs risperidoon) või antipsühhootikumi antidepressandiga (risperidoon vs estsitalopraam) võrdlevad väiksemad uuringud: ei leitud erinevust (NB, platseebo-rühma neis uuringutes ei olnud). Estsitalopraami taluti paremini kui risperidooni. Kokkuvõtvalt võib öelda, et nimetatud ravimite efektiivsuse osas erinevust ei ole, küll aga talumises (kõrvaltoimete profiil).
  **- üldiselt on võrreldes platseeboga antipsühhootikumidel on minimaalne või puuduv toime psüühika- ja käitumishäiretele. Seepärast on eelistatud mittefarmakoloogiline käsitlus.**

Dementia Antipsychotic Withdrawal Trial - Alzheimer’s Disease (DART-AD): n=165, patsiendid kas katkestasid antipsühhootilise ravi või jätkasid seda. Tulemused: ravi jätkavate patsientide seas oli suremus suurem. Erinevus tuli selgelt ilmsiks peale 12-kuulist ravi, ning efekt püsis kuni 4 aastat. Enamik patsiente sai ravi haloperidooli või risperidooniga, mistõttu sellist riski seostatakse just eeskätt nende ravimitega.

**2. Antidepressandid:**2014.aastal viidi läbi randomiseeritud, platseebo-kontrollitud, topeltpime hulgipaikne uuring, mis käsitles agitatsiooni ravi tsitalopraamiga (*The Citalopram for Agitation in Alzheimer’s Disease*, CitAD): uuritavad said psühhosotsiaalset inteventsiooni + tsitalopraam 10mg (max tiitrimine 30mg päevas ) või platseebo. Ravi kestis 9 nädalat.
Tsitalopraami grupis olevad inimesed said kõrgemaid skoore skaaladel Neurobehavioural Rating Scale Agitation Subscale ja modifitseeritud Alzheimer’s Disease Cooperative Study- Clinical Global Impression of Change. Hooldajate distress vähenes.
Kognitiivsed ja kardiaalsed kõrvaltoimed võivad limiteerida tsitalopraami kõrges annuses (30mg) kasutamist.

**NICE Key Therapeutic Topic: Low-dose antipsychotics in people with dementia (15 January 2015):**
„However, citalopram 30mg daily worsened cognition and was associated with adverse cardiac effects (an increase in QT-interval). Older people have a higher exposure to citalopram due to an age-related decline in metabolism and elimination. Therefore, the maximum dose of citalopram has been restricted to 20 mg daily in people older than 65 years.“

**3. Koliinesteraasi inhibiitorid ja memantiin:
“**Since the 2007 guideline, the evidence is clearer that cholinesterase inhibitors and memantine do not have benefits in reducing agitation, although they may have benefits on other clinically relevant behaviors.”
 - 2007.a Howard et al: kliiniliselt olulise agitatsiooniga Alzheimeri tõvega patsiendid said peale lühikest ebaedukat psühhosotsiaalset interventsiooni **10mg donepesiili** või platseebot. 12 nädala pärast ei olnud gruppide vahel erinevust Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) ega mõne muu agitatsiooni skaala skoorides. Ravi donepesiiliga seostati kõrvaltoimetega nagu agitatsioon ja insomnia.
 - 2012a Fox et al: mõõduka kuni raske Alzheimeri tõvega patsiendid said kliiniliselt olulise agitatsiooni tõttu kas memantiini või platseebot. 6 nädala pärast oli memantiini-grupis kognitsioon parem, aga agitatsioon oli endine.

**4. Bensodiasepiinid:**Alates 2007ndast aastast ei ole uusi uuringuid (2014.aasta seisuga).

**5. Antikonvulsandid:
 -** karbamasepiin - uusi uuringuid ei ole, kehtib 2007.a APA soovitus rutiinselt agitatsiooni raviks mitte kasutada, kuna tõenduspõhisus efektiivsuse kohta on väga nõrk ja kuna on teada interaktsioon teiste ravimitega ning kehv pikaajaline taluvus.
- okskarbasepiin - 8-nädalases multikeskuse radomiseeritud kontrolluuringus ei leitud agitatiooni ega agressiivsuse ravis platseeboga erinevust.
- valproaat - 2-aastane multikeskuse uuring, kus kasutati valproaati mõõduka Alzheimeriga patsientidel psüühika- ja käitumishäirete ärahoidmiseks (profülaktiline ravi): ei olnud erinevust platseebo ega ravigrupi vahel (Tariot et al 2011). Valproaadil ei olnud ka kognitsiooni parandavat toimet. Valproaadi kasutamine oli seotud toksiliste kõrvaltoimete ning väljendunuma hipokampuse ning üldise ajuatroofiaga MRT-uuringul aastase ravi järgselt.

**6. Depressioon:** - sertraliin (150mg/päevas) ega mirtasapiin (45mg/päevas) ei olnud platseebost tõhusam (Banerjee et al 2011). n=326
 - sertraliin (100mg/päevas) ei olnud platseebost tõhusam (Rosenberg et al, 2010). n=135.
Mõlemates uuringutes oli ravirühmas rohkem kõrvaltoimeid.
Kokkuvõttes saab öelda, et depressiooni farmakoteraapia tõenduspõhisus dementsetel on nõrk (uuringud on heterogeensed, *underpowered*, kliiniliselt heterogeensed, uuringute metoodika on erinev), kuid kliiniline konsensus siiski soovitab kliiniliselt olulist ja püsivat depressiooni ravida antidepressandi prooviraviga, kuna depressioon on seotud kehvema elukvaliteedi ning suurema suremusega.

**7. Apaatia:** - metüülfenidaat (20mg/päevas) vs platseebo: „Methylphenidate treatment was associated with significant improvement in two of three efficacy outcomes and a trend toward improved global cognition with minimal adverse events.“ (Rosenberg et al, 2013; n=60).
- modafiniil: ei leitud apaatsuse vähenemist ega igapäevatoimingute sooritamise paranemist. Paralleelselt said patsiendid ravi ka koliinesteraasi inhibiitoriga. (Frakey et al, 2012; n=23).

7**. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and treatment of Dementia. Recommendations for family physicians. 2014.**- võib kaaluda prooviravi antidepressantidega, kui mittefarmakoloogilised meetodid ei ole efektiivsed, või kui esineb unipolaarne depressioon, raske düstüümiavõi raske emotsionaalne labiilsus (Grade 2A)
- **valproaati ei peaks kasutama** agitatsiooni ega agressiivsuse raviks Alzheimeri tõvega patsientidel (Grade 1A). Andmed uutest uuringutest viitavad toksilisusele, kiirenenud ajumahu vähenemisele, suuremale kognitiivsele häirele ning suurenenud surmariskile**. Seetõttu on tugev soovitus valproaati selles kontekstis mitte kasutada**.
- ei ole head tõenduspõhisust, et soovitada kolinesteraasi inhibiitorite ega memantiini kasutamist neuropsühhiaatriliste sümptomite ravis (Grade 2B)
- **peaks kaaluma ravi risperidooni, olansapiini või aripiprasooliga**, kui esineb raske agitatsioon, agressiivsus, ja/või psühhoos, millega kaasneb patsiendi või teiste inimeste kahjustamise risk. Kaaluda raskete kõrvaltoimete tekkeriski (tserebrovaskulaarsed tüsistused, suurenenud surmarisk) ja antipsühhootikumide potentsiaalse kasu osas (Grade 2A)
- ei ole piisavalt tõenduspõhisust, et soovitada või mittesoovitada SSRI-de või trazodone kasutamist agiteeritud patsientide puhul (Grade 2B). Samuti pole piisavalt tõenduspõhisust kvetiapiini soovitamiseks.

**b) Süstemaatilised ülevaated ja ekspertide soovitused (farmakoloogiline ravi):**

Cochrane’i 2009.aasta süstemaatiline ülevaade valproaadi kasutamisest agitatsiooni leevendamiseks dementsetel patsientidel võtab kokku, et valproaat on selles kontekstis efektitu ning ravi valproaadiga on seotud oluliste, aktsepteerimatute kõrvaltoimetega. Seetõttu ei ole dementsetel agitatsiooni ravis valproaadi kasutamine soovitatav.
Insomnia ravis ei ole nn Z-ravimeid dementsetel patsientidel uuritud; 2012.aasta süstemaatiline ülevaade (Medina et al) insomniaga täiskasvanutel läbi viidud uuringutest leidis, et Z-ravimid lühendasid aega uinumiseni vähe (22 minuti võrra), kuid see on statistiliselt oluline vahe. Platseebo-efekt oli võrdlemisi suur, mistõttu tuleks prioritiseerida mitte-farmakoloogilisi, eriti psühholoogilisi sekkumisi. Z-ravimite kasutamist kaaluda sel juhul, kui mittefarmakoloogilised sekkumised osutuvad efektituks.

2013.aastal avaldatud, 29-l uuringul põhinev süstemaatiline ülevaade (Seitz et al) neuropsühhiaatriliste sümptomite farmakoloogilisest ravist pikaajalises hooldusasutuses viibivatel keskmise kuni raske Alzheimeri tõvega patsientidel võttis kokku, et käesolevalt on vähesel hulgal tõenduspõhisust, mis toetab mõningate atüüpiliste antipsühhootikumide (risperidoon, olansapiin, aripirasool) kasutamist sellistel patsientidel.
Michigani Ülikooli *Program for Positive Ageing,* Johns Hopkins Alzheimer’s Disease Research Center ja Center for innovative Care in Aging sponsoreeritud ja kokku kutsutud ekspertide paneel avaldas oma soovitused 2014.aastal; kokkuvõttes rõhutasid eksperdid, et psühhotroopseid ravimeid tuleks kasutada vaid teise-valiku taktikana peale mittefarmakoloogiliste meetodite ebaefektiivseks osutumist. 3-l juhul tuleks koheselt alustada farmakoloogilise raviga: depressioon (ilma või koos suitsidaalsete mõtetega); psühhoos, millega kaasneb oht patsiendile või teistele inimestele; agressiivsus, millega kaasneb oht patsiendile või teistele inimestele. Eksperdid tõid välja ka olukorrad, mil psühhotroopsed ravimid ei ole efektiivsed (sh ebasõbralikkus, mäluprobleemid, ekslemine, varjuna hooldaja saatmine jms).
NICE tõenduspõhise materjali kokkuvõte toob välja hiljutised uuringud, kus karbamasepiini on raske dementsuega patsientide neuropsühhiaatriliste probleemide puhul kasutatud; uuringute kvaliteet on madal ning uuringute tulemused on vastuolulised.
Bensodiasepiinidel ei leitud 18-st artiklist koosnevas süstemaatilises ülevaates (Defrancesco et al) olevat unekvaliteeti parandavat efekti Alzheimeri tõvega patsientidel; küll aga tuuakse välja, et kahes uuringus vähendasid lorasepaam ja alprasolaam agiteeritust. Kõrge kvaliteediga uuringuid on selles valdkonnas vähe avaldatud.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kokkuvõte (abstract või kokkuvõtlikum info)** | **Viide kirjandusallikale** |
| 5 randomiseeritud, platseebo-kontrollitud uuringut. 1 uuring ei olnud täielikult topelt-pime, 1 uuring katkestati enneaegselt, kuna ravimirühmas katkestas uuringus osalemise 22% patsientidest kõrvaltoimete tõttu; üks uuring oli *cross-over* disainiga (teatud aja möödudes hakkas valproaadi-grupp saama platseebot ning platseebo-grupp valproaati) ning puudusid uuringu 1. poole andmed, mistõttu analüüsi ei saa täielikult usaldada. Meta-aanlüüs on tehtud nelja uuringu põhjal (n=394). Varasema, 2004.aasta meta-analüüsi tulemused: „A limited meta-analysis, pooling the results concerning adverse effects (Porsteinsson 2001, Tariot 2001) revealed the following**:** sedation occurred more frequently in patients treated with valproic acid than in controls. Urinary tract infection was more common among patients treated with valproic acid than controls.“„An updated systematic review (October 2008) of two new studies (Tariot 2005, Herrmann 2007) applied meta-analysis to the effect of valproate on agitation in demented patients and also combined these studies with the earlier reports to examine adverse effects among valproate treated patients. Because the study of Herrmann et al involved a cross-over design, only those results from the first part of this study were included in the updated review.**The new meta-analysis of pooled results showed no improvement of agitation among valproate treated patients, compared with controls, and showed an increase in adverse events (falls, infection, gastrointestinal disorders) among valproate treated patients.“**Authors' conclusions: The updated review corroborates the earlier findings that **valproate preparations are ineffective in treating agitation among demented patients, and that valproate therapy is associated with an unacceptable rate of adverse effects.** More research on the use of valproate preparations for agitation of people with dementia is needed. On the basis of current evidence**, valproate therapy cannot be recommended for management of agitation in dementia.** | Cochrane Systematic Review: Valproate preparations for agitation in dementia (2009)Täistekst ei olnud kättesaadav |
| 13 uuringut; summaarne valim n=4378. Valimi moodustasid inimesed primaarse (mööduva või kroonilise) insomniaga.**Tulemused:** Z –drugs (zopiclone, zaleplon, and zolpidem) showed significant, albeit small, improvements (reductions) in our primary outcomes: polysomnographic sleep latency (weighted standardised mean difference, 95% confidence interval −0.57 to −0.16) and subjective sleep latency (−0.33, −0.62 to −0.04) compared with placebo. Analyses of weighted mean raw differences showed that **Z drugs decreased polysomnographic sleep latency by 22 minutes (−33 to −11 minutes)****compared with placebo.** Although no significant effects were found insecondary outcomes, there were insufficient studies reporting theseoutcomes to allow firm conclusions. Moderator analyses indicated thatsleep latency was more likely to be reduced in studies published earlier,with larger drug doses, with longer duration of treatment, with a greaterproportion of younger and/or female patients, and with zolpidem.**Conclusion** Compared with placebo, Z drugs produce slightimprovements in subjective and polysomnographic sleep latency,especially with larger doses and regardless of type of drug. Althoughthe drug effect and the placebo response were rather small and ofquestionable clinical importance, the two together produced to areasonably large clinical response.**NICE Key Therapeutic Topic kommentaar sellele meta-analüüsile:**"This is a well conducted meta-analysis with an interesting methodological approach aiming to reduce the effect of publication bias. **Objective measures suggest that Z drugs produce a small but significant improvement in sleep latency over placebo, with a non-statistically significant difference found in potentially more clinically relevant measures. When considering prescribing a Z drug it is necessary to balance this relatively small benefit with the well documented risk profile of these agents. The relatively large placebo response adds strength to the argument to prioritise non drug and specifically psychological interventions.** "It is appropriate to continue to follow current guidance for the management of insomnia: to consider Z drugs when first-line non drug interventions are unsuccessful or inappropriate; to prescribe them for short periods (usually up to 2 to 4 weeks only) at the lowest effective dose; and to avoid repeat prescribing.“ | **Systematic Review & Meta-Analysis: Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration.** Hueda-Medina et al. 2012.**AMSTAR 10/11** |
| 29 uuringut; n=4954; patsientide kesmine vanus 83 aastat, 71% naised; enamasti tegemist keskmise kuni raske dementsusega Alzheimeri tõvest. Keskmine ravikuuri pikkus oli 56 päeva (1-90 päeva).Background:Medications are frequently prescribed for neuropsychiatric symptoms (NPS) associated with dementia, although information on the efficacy and safety of medications for NPS specifically in long-term care (LTC) settings is limited. The objective of this study was to provide a current review of the efficacy and safety of pharmacological treatments for NPS in LTC.Methods:We searched MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, and the Cochrane Library for randomized controlled trials comparing medications with either placebo or other interventions in LTC. Study quality was described using the Cochrane collaboration risk of bias tool. The efficacy of medications was evaluatedusing NPS symptom rating scales. Safety was evaluated through rates of trial withdrawals, trial withdrawals due to adverse events, and mortality.**Results: A total of 29 studies** met inclusion criteria. The most common edications evaluated in studies were atypical antipsychotics (N = 15), typical antipsychotics (N = 7), anticonvulsants (N = 4), and cholinesterase inhibitors (N = 3). **Statistically significant improvements in NPS were noted in some studies evaluating risperidone, olanzapine, and single studies of aripiprazole, carbamazepine, estrogen, cyproterone, propranolol, and prazosin**. Study quality was difficult to rate in many cases due to incomplete reporting of details. **Some****studies reported higher rates of trial withdrawals, adverse events, and mortality associated with medications.**Conclusions:We conclude that there **is limited evidence to support the use of some atypical antipsychotics and other medications for NPS in LTC populations.** However, the generally modest efficacy and risks of adverse events highlight the need for the development of safe and effective pharmacological and non-pharmacological interventions for this population.Ravimite toimeefekt oli enamasti mõõdukas ning ainult üksikud uuringud raporteerisid kliiniliselt olulisi tulemusi, nt sümptomite remissiooni. Mõned ravimid võivad olla efektiivsed neuropsühhiaatriliste sümptomite leevendamisel, nt agitatsioon ja agressioon.Uuringuid, mis võrdleksid farmakoloogilisi meetodeid mitte-farmakoloogilistega, ei leitud. **Antipsühhootikumid:** - risperidoon: 2 uuringus (Katz et al, 1999; Brodaty et al, 2003) statistiliselt oluline NPS skoori paranemine võrreldes platseeboga; 1 uuringus lisaks üldine neuropsühhiaatriliste sümptomite kliiniline paranemine (*overall clinical improvement in NPS)* (Mintzer et al, 2006). 1-s uuringus erinevust ei leitud võrreldes platseebo ja haloperidooliga (De Deyn et al, 1999). Annuses 1mg oli risperidoon seotud suurema suremusega võrreldes platseeboga. Annuses 2mg oli risperidoon seotud suurema uuringus osalemise katkestamisega, sh kõrvaltoimete tõttu (Katz et al, 1999).  - olansapiin: 2 uuringus (Street et al, 2000; De Deyn et al, 2004) statistiliselt oluline NPS skoori paranemine võrreldes platseeboga. 5 ja 10mg annuses saavutatakse tõenäolisemalt paremad tulemused võrreldes platseeboga; 15mg ei olnud platseebost parem. 15mg olansapiini oli seotud ka suurema uuringus osalemise katkestamisega kõrvaltoimete tõttu (Street et al, 2000). - aripiprasool: 1 uuringus (Mintzer et al, 2007) statistiliselt oluline NPS skoori paranemine võrreldes platseeboga; 1 uuringus (Streim et al, 2008) ei olnud võrreldes platseeboga erinevust. 10mg aripiprazoli oli seotud suurema uuringus osalemise katkestamisega kõrvaltoimete tõttu (Mintzer et al, 2007); ka teises uuringus katkestati aripiprazole rühmas uuringus osalemist sagedamini, sh kõikvõimalikel põhjustel (Streim et al, 2008).  - kvetiapiin: ei ole erinevust võrreldes platseeboga (Ballard et al, 2005; Tariot et al, 2006); annuses 200mg suuremal hulgal patsientidel üldine paranemine (*global improvement)* võrreldes platseeboga; annuses 100mg erinevust platseeboga ei olnud (Zhong et al, 2007). Kvetiapiin oli seotud suurema uuringus osalemise katkestamisega võrreldes platseeboga (Ballard et al, 2005).  - haloperidool: ei ole erinevust võrreldes platseeboga (Tariot et al, 2006) - risperidoon vs olansapiin: ei ole efektiivsuse osas erinevust (Fontaine et al, 2003) - olansapiin vs haloperidool: mõlemad vähendasid agitatsiooni ja neuropsühhiaatrilisi häireid; efektiivsuse osas olulist erinevust ei ole (Verhey et al, 2006)**Koliinesteraasi inhibiitorid:** - donepesiil: ei ole erinevust võrreldes platseeboga (Tariot et al, 2001). -rivastigmiin: 1-s uuringus ei leitud erinevust platseeboga (Ballard et al, 2005; Holmes et al, 2007) ega kvetiapiiniga (Ballard et al, 2005), ega ka risperidoniga (Holmes et al, 2007). Rivastigmine oli seotud suurema uuringus osalemise katkestamisega võrreldes platseeboga (Ballard et al, 2005). **Antikonvulsandid:**- karbamasepiin: 1-s uuringus leiti statistiliselt oluline NPS vähenemine (Tariot et al, 1998). -valproaat: ei ole erinevust platseeboga (Porsteinsson et al, 2001; Tariot et al, 2005)- oksarbasepiin: ei ole erinevust platseeboga. Oxcarbazepine oli seotud suurema uuringus osalemise katkestamisega võrreldes platseeboga (Sommer et al, 2009).**Antidepressandid:**-sertraliin vs haloperidool: statistiliselt mitteoluline NPS vähenemine, gruppide vahel erinevust ei olnud (Gaber et al, 2001)**Muud ravimid:**-buspiroon vs haloperidool: ei ole erinevust gruppide vahel (Cantillon et al, 1996)- tsüproteroonatsetaat vs haloperidool: tsüproteroonatsetaat (androgeeni antagonist) oli efektiivsem NPS vähendamisel (Huertas et al, 2007)-propranolool: vähendas NPS paremini kui platseebo. Samuti oli propranolooli rühmas uuringu katkestajaid vähem kui platseebo-rühmas (Peskind et al,2005)-prasosiin: vähendas NPS paremini kui platseebo (Wang et al, 2009)- melatoniin: ei olnud efektiivsem kui platseebo NPS vähendamisel (Gehrman et al, 2009) | **A systematic review: Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care.** *Seitz et al. International Psychogeriatrics* (2013), 25:2, 185–203**AMSTAR 8/11** |
| Given the limitations in the evidence-base, the panel consensus was that psychotropics should be used only after significant efforts are made tomitigate NPS using behavioral and environmental modifications and medical interventions if needed, **with three exceptions**. In each of these cases, use would follow a concern for significant and imminent risk):1) Major depression with or without suicidal ideation; 2) Psychosis causing harm or with great potential of harm; 3) Aggression causing risk to self or others. The panel also reinforced the need for close follow-up to monitor for adverse effects potentially caused by psychotropics, and that use should be time-limited, as behaviors and symptoms may resolve over time with or without drug treatment. If providers elect to use psychotropics, it is important to remember that there is no FDA approval for their use in the treatment of NPS and that the risk-benefit ratio of medication use must becarefully evaluated.Psychotropics are not likely to impact the following: unfriendliness; poor self-care; memory problems; not paying attention or caring about what is going on; repetitive verbalizations/questioning; rejection or refusal of care; shadowing; and wandering. | **Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel.** *Kales, Gitlin, Lyketsos. Am Geriatr Soc*. 2014 April ; 62(4): 762–769.AMSTAR ei olnud kohaldatav |
| 4 väikese valimiga lühikese jälgimisajaga randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringut (summaarne valim n=97); uuringud läbi viidud 1982, 1996, 1998 ja 2001.aastal. Patsientideks olid enamasti raske dementsusega inimesed keskmise vanusega 79a. **Tulemused:** - A 12-week crossover RCT (4 weeks' treatment, n=19) and a 6-week RCT (n=21) found no statistically significant differences between carbamazepine and placebo in global behavioural symptom scores.- In a 17-week crossover RCT (8 weeks' treatment, n=6), carbamazepine statistically significantly reduced aggression scores compared with placebo (p<0.05)- Global behavioural symptom scores improved statistically significantly with carbamazepine compared with placebo in a 6-week RCT (n=51: p=0.0003), as did other measures of behaviour and aggression.- The studies have many limitations and do not give any information on the long-term safety and efficacy of carbamazepine in older people with dementiaKõrvaltoimete statistilist olulisust hinnati vaid ühes uuringus (n=51), milles leiti, et karbamasepiini-rühmas esines kõrvaltoimeid oluliselt rohkem (p=0,03).Kõik nimetatud uuringud oldi platseebo-kontrollitud, st puudub karbamasepiini otsene võrdlus teiste ravimitega. Kokkuvõte toob välja karbamasepiini kõrvaltoimed, mille tekkimisele on eakad tundlikumad kui nooremad inimesed, ning mis võivad olulisi probleeme põhjustada (hüponatreemia, trombotsütopeenia, gastrointestinaalsed häired, tursed, allergilised nahareaktsioonid; eakate puhul on eriti ohtlik uimasus, pearinglus, ataksia, mis võivad viia kukkumisteni ning luumurdude tekkele.  | NICE **Evidence Summary**: Management of aggression, agitation and behavioural disturbances in dementia: **carbamazepine.** 10 March 2015AMSTAR ei olnud kohaldatav |
| Abstract:Background:**Benzodiazepines** are frequently prescribed in patients with Alzheimer’s disease. Unfortunately, studies evaluating their benefits and risks in these patients are limited.Methods:Clinical trials focusing on the effect of benzodiazepines on cognitive functions, disease progression, behavioral symptoms, sleep disturbances, and the general frequency of benzodiazepine use were included in this review. Published articles from January 1983 to January 2015 were identified using specific search terms in MEDLINE and PubMed Library according to the recommendations of The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology initiative.Results:Of the 657 articles found, 18 articles met predefined selection criteria and were included in this review (8 on frequency, 5 on cognitive functions, 5 on behavioral and sleep disturbances). The frequency of benzodiazepine use ranged from 8.5% to 20%. **Five studies reported accelerated cognitive deterioration in association with benzodiazepine use. Two studies reported clinical efficacy for lorazepam and alprazolam to reduce agitation in Alzheimer’s disease patients. No evidence was found for an improvement of sleep quality using benzodiazepines.**Conclusion:**This systematic review shows a relatively high prevalence of benzodiazepine use but limited evidence for clinical efficacy in Alzheimer’s disease patients.** However, there is a paucity of methodologically high quality controlled clinical trials. Our results underscore a need for randomized controlled trials in this area.Uuringud, mille tulemustes leiti kongitiivse häire kiirem süvenemine BDZ kasutajatel, oli eranditult tegemist polüpsühhofarmakoloogiaga, mistõttu BDZ rolli on raske hinnata. Rosenberg et al (2012) leidis, et kõik psühhotroopsed ravimid, sh antidepressandid, BDZ ning antipsühhootikumid, olid Alzheimeri tõvega patsientidel seotud kiirema kognitiivse häire süvenemisega. Antipsühhootikumide või BDZ kasutamine monoteraapiana mõnes uuringus ei ole oluliselt seotud kognitiivse häire, funktsionaalsuse ega neuropsühhiaatriliste sümptomite halvenemisega, aga mõnes on. Lopez et al (1999) leidis, et BDZ kasutamine on seotud kahekordselt suurenenud surmariskiga Alzheimeri tõvega patsientidel. Paraku ei ole selles uuringus märgitud ära BDZ doose ega ravikuuri pikkust. | **Use of Benzodiazepines in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review of Literature.** *Defrancesco et al. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2015, 1–11*AMSTAR 8/11 |