



**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
2023**

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

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

PGS.TS. Nguyễn Thanh Bình

Phần 4: Vai trò của bệnh sử, thăm khám và cận lâm sàng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ và suy giảm nhận thức nhẹ

BSCK2. Nguyễn Thị Phương Nga, BSCK2. Nguyễn Văn Thành

Phần 5: Vai trò điều trị phòng ngừa tiên phát và thứ phát trong sa sút trí tuệ

TS. Lê Văn Tuấn, BSCK2. Tống Mai Trang

Phần 6: Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ thể Lewy: thuốc và các can thiệp khác

PGS.TS. Nguyễn Trọng Hưng

Phần 7: 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, BSCK2. Trần Trung Thành

GIỚI THIỆU

BAN SOẠN THẢO

- Trưởng ban: PGS TS Vũ Anh nhị
- Tổng Thư ký: TS Trần Công Thắng
- Thành viên: PGS TS Nguyễn Trọng Hưng, PGS TS Nguyễn Đình Toàn, PGS TS Dương Đình Chính, PGS TS Nguyễn Thanh Bình, TS Lê Văn Tuấn, BS CK2 Nguyễn Thị Phương Nga, BS CK2 Trần Trung Thành, BS CK2 Nguyễn Văn Thành, BS CK2 Tống Mai Trang.

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 2023, số người bị SSTT trên thế giới hiện nay trên 55 triệu người và xu hướng tăng lên đến 139 triệu người năm 2050. 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 hơn 500.000 người trên 60 tuổi bị sa sút trí tuệ. Nguyên nhân sa sút trí tuệ hàng đầu là bệnh Alzheimer, kế đến là căn nguyên mạch máu não, cùng với rất nhiều nguyên nhân khác liên quan đến hoạt động sống và chuyển hóa của cơ thể.

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 2023, nhiều phương pháp tiếp cận chẩn đoán và điều trị mới được áp dụng, góp phần cho việc hình thành phương châm chẩn đoán và điều trị sa sút trí tuệ hiện nay “Làm giảm nguy cơ sa sút trí tuệ: không bao giờ là quá sớm, không bao giờ là quá muộn” (“Reducing dementia risk: never too early, never too late”)

Năm 2018, lần đầu tiên Hội Bệnh Alzheimer Và Rối Loạn Thần Kinh Nhận Thức Việt Nam ban hành “Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Sa sút trí tuệ” phiên bản một. Đến nay đã 5 năm sau phiên bản đầu tiên, những tiến bộ mới đã đưa đến nhu cầu xây dựng phiên bản thứ hai nhằm mang đến cho các đồng nghiệp những cập nhật mới trong chẩn đoán và điều trị SSTT hiện nay. “Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Sa sút trí tuệ” 2023 này được xây dựng dựa trên 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 và suy giảm nhận thức nhẹ.*
4. *Điều trị phòng ngừa tiên phát và thứ phát trong sa sút trí tuệ*
5. *Hướng dẫn điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer và bệnh thể Lewy*
6. *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

Trình tự	Nội dung	Người thực hiện
Mở đầu	Giới thiệu & mục tiêu của cẩm nang hướng dẫn	PGS TS Vũ Anh Nhị
Chiến lược	Kế hoạch thu thập và đánh giá chứng cứ	TS Trần Công Thắng
Tiêu chuẩn chẩn đoán	Tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ Tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán các thể SSTT: - 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).	PGS TS Nguyễn Đình Toàn PGS TS Dương Đình Chính
Chẩn đoán	- 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	PGS TS Nguyễn Thanh Bình
	- 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. - Vai trò của lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ	BS CK2 Nguyễn Thị Phương Nga BS CK2 Nguyễn Văn Thành
Điều trị	Điều trị phòng ngừa tiên phát và thứ phát trong sa sút trí tuệ	TS Lê Văn Tuấn BS CK2 Tống Mai Trang
	Điều trị suy giảm nhận thức của bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ thể Lewy: thuốc và các can thiệp khác	PGS TS Nguyễn Trọng Hưng
	Điều trị suy giảm nhận thức của SSTT mạch máu: thuốc và các can thiệp khác	TS Trần Công Thắng BS CK2 Trần Trung Thành

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) 2004 [1] 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: 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 chông chéo số lượng đủ thấp để sai lầm thấp nhất. e. Các đặc điểm nền 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	“Xác định” hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại. 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	“Rất có thể” hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại. Kết quả rõ ràng từ ít nhất 1 nghiên cứu loại II hoặc rất nhiều nghiên cứu loại III.
Hạng C	“Có thể” hiệu quả, không hiệu quả hoặc có hại. 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. 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 [1]. 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.

Bên cạnh bộ tiêu chuẩn DSM, trong thực hành và nghiên cứu bệnh Alzheimer, các nhà bệnh học và các chuyên gia trong lĩnh vực SSTT cũng đã xây dựng các tiêu chuẩn chẩn đoán sớm trên lâm sàng, trên cận lâm sàng và trên đặc điểm sinh bệnh học. Các tiêu chuẩn bao gồm tiêu chuẩn của NINCDS-ADRDA và IWG (sẽ được trình bày trong phần D).

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.

Nghiên cứu của Eramudugolla R và CS (2017) [2]

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.

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 theo các tiêu chuẩn DSM-5, IWG, NIA-AA [3], 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 nặng” như trong DSM-5 có thể dùng trong các nghiên cứu.

C. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ theo DSM-5

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ

(Rối loạn thần kinh nhận thức nhẹ theo DSM-5)

- A. Có bằng chứng suy giảm nhận thức nhẹ ở 1 hoặc nhiều 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:
1. Than phiền của người bệnh, hoặc của người thân, hoặc ghi nhận bởi bác sĩ về sự suy giảm nhẹ chức năng nhận thức, và
 2. Suy giảm nhẹ 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.
- B. Suy giảm nhận thức không làm ảnh hưởng đến tính độc lập trong các hoạt động hằng ngày (tức là các hoạt động sống phức tạp như trả hóa đơn, dùng thuốc điều trị,... vẫn tự thực hiện, tuy nhiên cần có sự nỗ lực chú ý khi thực hiện)
- C. Bệnh nhân không đang bị mê sảng, lú lẫn cấp
- D. Suy giảm nhận thức không phải do nguyên nhân tâm thần kinh khác (ví dụ trầm cảm hay tâm thần phân liệt).

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SA SÚT TRÍ TUỆ

(Rối loạn thần kinh nhận thức nặng theo DSM-5)

- A. Có bằng chứng suy giảm nhận thức đáng kể ở 1 hoặc nhiều 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:
3. 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
 4. 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.
- 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,...)
- C. Bệnh nhân không đang bị mê sảng, lú lẫn cấp
- D. Suy giảm nhận thức không phải do nguyên nhân tâm thần kinh khác (ví dụ trầm cảm hay tâm thần phân liệt).

**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 THỦY 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 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 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 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.

D. Các tiêu chuẩn chẩn đoán sa sút trí tuệ khác

TIÊU CHUẨN NINCDS-ADRDA TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ALZHEIMER 2007 [4]

Chẩn đoán xác định	Tiêu chuẩn chẩn đoán của có khả năng AD Mô bệnh học phù hợp với AD
Chẩn đoán nhiều khả năng	Bệnh sử và test tâm thần kinh phù hợp với SSTT Giảm sút tăng dần về trí nhớ và một loại nhận thức Không có rối loạn ý thức Khởi phát giữa 40-90 tuổi Không có bệnh lý hệ thông hoặc các bệnh lý não gây SSTT
Chẩn đoán có thể	SSTT với khởi phát và diễn tiến khác Có sự hiện diện bệnh lý hệ thống hoặc các bệnh lý não khác Giảm sút tăng dần một chức năng thần kinh nhận thức

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN BỆNH ALZHEIMER THEO IWG-2, 2014 [5]

Lâm sàng Điển hình: Quên liên quan hồi hải mã Không điển hình: Teo vỏ não sau Rối loạn ngữ nghĩa không điển hình Tổn thương thùy trán không điển hình	Cần phải có các chỉ điểm sinh học bệnh lý - DNT (giảm Beta-Amyloid1-42 và tăng P-Tau) <i>Hoặc</i> - Amyloid PET (tăng lắng đọng Beta- Amyloid)
Tiền lâm sàng Các nguy cơ không triệu chứng: Không có triệu chứng bệnh Alzheimer (điển hình và không điển hình) Tiền chứng (đột biến di truyền trội) Không có triệu chứng bệnh Alzheimer (điển hình và không điển hình)	

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN TIỀN LÂM SÀNG CỦA BỆNH ALZHEIMER THEO IWG-2

Cho thể không triệu chứng nhưng có nguy cơ cho bệnh Alzheimer (cả A và B):

A. Không có triệu chứng điển hình của bệnh Alzheimer (cần cả 2 tiêu chuẩn):

- Không có hội chứng quên của hồi hải mã
- Không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào của bệnh Alzheimer không điển hình

B. Cận lâm sàng có bằng chứng về bệnh lý học của bệnh Alzheimer (cần 1 trong các tiêu chuẩn):

- Giảm AB1-42 và tăng protein Tau ở DNT
- Amyloid PET (tăng lắng đọng B-Amyloid)

Cho giai đoạn tiền chứng của bệnh Alzheimer (cả A và B)

A. Không có triệu chứng lâm sàng đặc hiệu (cần cả 2 tiêu chuẩn):

- Không có HC quên thể hồi hải mã
- Không có bất kỳ triệu chứng lâm sàng nào của bệnh Alzheimer không điển hình

B. Di truyền trội về đột biến gen PSNE1, PSEN2, hay APP hoặc các gen khác (Hội chứng Down,...)

KHUYẾN CÁO CỦA IWG TRONG CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG BỆNH ALZHEIMER 2021 [6]

Chẩn đoán bệnh Alzheimer là lâm sàng và sinh học. Kiểu hình lâm sàng của bệnh Alzheimer (kiểu hình dương tính) và bằng chứng dấu ấn sinh học của bệnh lý bệnh Alzheimer (dương tính với Amyloid và Tau). Kiểu hình lâm sàng liên quan đến bệnh lý bệnh Alzheimer là: hội chứng mất trí nhớ của hội hải mã (điển hình), biến thể teo vỏ não sau và biến thể mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát. Biến thể hành vi hoặc biến thể rối loạn điều hành, biến thể vỏ não và các biến thể khác của chứng mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát ít liên quan hơn đến bệnh lý bệnh Alzheimer (bệnh Alzheimer không phổ biến). Những kiểu hình này có thể hoặc không ảnh hưởng đến tính độc lập trong hoạt động hàng ngày.

Bệnh nhân có những kiểu hình phổ biến, dấu ấn sinh học Amyloid và Tau dương tính giúp xác định chẩn đoán bệnh Alzheimer. Dương tính của dấu ấn sinh học Amyloid và Tau là cần thiết vì kiểu hình mất trí nhớ kết hợp Amyloid dương tính không đặc trưng cho bệnh Alzheimer và có thể gặp trong các bệnh thoái hóa thần kinh khác đồng thời với bệnh Amyloid (bao gồm LATE và sa sút trí tuệ thể Lewy) hoặc ở các bệnh nhân với bệnh lý mạch máu Amyloid não và suy giảm nhận thức mạch máu

Khuyến cáo định lượng dấu ấn sinh học Amyloid β bệnh lý là A β 42 DNT thấp, tỷ A β 40–A β 42 DNT tăng, tăng lắng đọng B- Amyloid trên PET Amyloid. Đối với Tau bệnh lý, Tau phosphoryl hóa trong DNT tăng cao được khuyến cáo hơn Tau toàn phần vì độ đặc hiệu thấp.

Định lượng các dấu ấn sinh học trong DNT được ưu tiên vì cung cấp thông tin đồng thời về hai loại dấu ấn sinh học (Amyloid β và Tau), ít tốn kém hơn Amyloid PET và Tau PET. Nếu chống chỉ định chọc dò tủy sống, chụp PET là một giải pháp thay thế.

Trong thực hành lâm sàng, dấu ấn sinh học Amyloid β và Tau huyết tương hiện không được khuyến cáo. Mặc dù đầy hứa hẹn, nhưng dấu ấn sinh học huyết tương cần được chuẩn hóa và xác nhận thêm trước khi chúng có thể được coi là bằng chứng chắc chắn về bệnh lý bệnh Alzheimer (dương tính Amyloid và Tau)

Trong thực hành lâm sàng, việc tầm soát các dấu ấn sinh học bệnh lý ở những người không bị suy giảm nhận thức không được khuyến cáo. Trong tương lai, nếu các liệu pháp hoặc chương trình phòng ngừa cho thấy hiệu quả đáng kể trong việc trì hoãn sự khởi phát của bệnh, điều đó có thể sẽ thay đổi nhu cầu điều tra dấu ấn sinh học ở những đối tượng này.

Nếu không có dấu ấn sinh học bệnh nhân nên được chẩn đoán hội chứng lâm sàng— Ví dụ, kiểu hình bệnh Alzheimer mất trí nhớ hoặc mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát (nghĩa là kiểu hình lâm sàng dương tính nhưng Amyloid β và Tau không được khảo sát). Trong những tình huống này, cần chú ý loại trừ các nguyên nhân không gây thoái hóa. Nếu dấu ấn sinh học thoái hóa thần kinh dương tính (ví dụ, giảm chuyển hóa 18Ffluoro deoxyglucosePET, teo não trên MRI T1W) thường kết hợp với kiểu hình thông thường của bệnh Alzheimer còn được gọi là thoái hóa thần kinh do bệnh Alzheimer

KHUYẾN CÁO CHẨN ĐOÁN BỆNH ALZHEIMER THEO IWG 2021

Kiểu hình lâm sàng phổ biến bệnh lý bệnh Alzheimer: hội chứng mất trí nhớ của hội hải mã (điển hình), teo vỏ não sau và mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát.	
Chẩn đoán xác định	Amyloid (+), Tau (+)
Chẩn đoán nhiều khả năng	Amyloid (+), Tau (-) hoặc không rõ
Chẩn đoán có thể	Tau (+), Amyloid (-) hoặc không rõ
Loại trừ bệnh Alzheimer	Amyloid (-), Tau (-)
Không chẩn đoán	Amyloid và Tau không định lượng

Kiểu hình lâm sàng không phổ biến bệnh lý bệnh Alzheimer: (biến thể hành vi hoặc rối loạn điều hành, hội chứng vỏ não hạch nền, mất lưu loát và rối loạn ngữ nghĩa của mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát)	
Chẩn đoán nhiều khả năng	Amyloid (+), Tau (+)
Chẩn đoán có thể	Amyloid (+), Tau (-) hoặc không rõ
Chẩn đoán không có khả năng	Tau (+), Amyloid (-) hoặc không rõ
Loại trừ bệnh Alzheimer	Amyloid (-), Tau (-) hoặc không rõ Tau (-)m Amyloid không rõ
Không chẩn đoán	Amyloid và Tau không định lượng

Tài liệu tham khảo

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
2. 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.
3. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33.
4. Frisoni GB, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017; 16(8): 661-676. Review.
5. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-562. Review.
6. Bruno Dubois et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group, *Lancet Neurol* 2021; 20: 484–96

PHẦN 3

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

Đánh giá chức năng nhận thức được sử dụng trong các trường hợp nghi ngờ suy giảm nhận thức nhẹ, sa sút trí tuệ và sàng lọc trên người có nguy cơ cao bị suy giảm nhận thức như nhóm người cao tuổi, người mắc xơ cứng rải rác, chấn thương sọ não và rối loạn tâm thần [1], [2], [3].

Trước một bệnh nhân nghi ngờ sa sút trí tuệ, cần đánh giá đầy đủ các chức năng nhận thức một cách cẩn thận. 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 [4]. 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, trình độ học vấn rất thấp, hoặc nhận định không đúng của gia đình [4].

Đánh giá tình trạng suy giảm nhận thức là một thành phần bắt buộc của khám sức khỏe hàng năm của bảo hiểm y tế dành cho người lớn tuổi tại Mỹ [5].

Trắc nghiệm thần kinh tâm lý cung cấp bằng chứng khách quan giúp chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút trí tuệ. Không loại trừ chứng sa sút trí tuệ khi điểm bình thường trên công cụ đánh giá nhận thức. Đánh giá từng lĩnh vực nhận thức có thể giúp chẩn đoán biệt các thể của sa sút trí tuệ. Việc đánh giá nhắc lại theo thời gian rất hữu ích, giúp đánh giá sự tiến triển của bệnh theo thời gian và đánh giá hiệu quả điều trị của các biện pháp can thiệp [6]. Năm 2018, Hội Thần kinh học Mỹ khuyến cáo những bệnh nhân được chẩn đoán mắc suy giảm nhận thức nhẹ, bác sĩ lâm sàng nên thực hiện đánh giá định kỳ theo dõi thay đổi tình trạng nhận thức [1]. Ngoài ra, trắc nghiệm thần kinh tâm lý đánh giá đầy đủ các chức năng nhận thức giúp phát hiện bất thường trong các trường hợp khó khi các trắc nghiệm sàng lọc, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm thông thường không phát hiện được.

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 và nhóm có nguy cơ cao.	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% [7]. 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 [8].

MMSE là trắc nghiệm đánh giá nhận thức được sử dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng ở Hoa Kỳ [9],[10]. 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 25 là nghi ngờ có SSTT [11]. Điểm số có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi và học vấn của bệnh nhân, cũng như ảnh hưởng bởi ngôn ngữ, giảm vận động và thị lực [12].

MMSE có độ nhạy tổng hợp là 81% và độ đặc hiệu tổng hợp là 89% trong chẩn đoán sa sút trí tuệ [7]. Khi chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ, MMSE thể hiện độ nhạy gộp là 62,7% và độ đặc hiệu gộp là 63,3% [13]. Do đó, thang đo này có thể phù hợp nhất để xác định bệnh nhân mắc chứng sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer ở mức độ nhẹ đến trung bình. Khi chẩn đoán các sa sút trí tuệ khác, MMSE có độ nhạy kém hơn [15] vì MMSE không trực tiếp đánh giá chức năng điều hành, đây có thể là triệu chứng ban đầu của suy giảm nhận thức do rối loạn chức năng vùng trán và/hoặc dưới vỏ não gây ra, có thể thấy trong suy giảm nhận thức mạch máu hoặc chứng mất trí nhớ vùng trán thái dương (FTD).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA) là một trắc nghiệm sàng lọc, được thiết kế để phát hiện suy giảm nhận thức ở người già [16]. 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.

Tổng điểm ≤ 25 được coi là bất thường. Điểm cắt phải được điều chỉnh theo mức độ học vấn và các yếu tố khác [17,18].

Trong ấn phẩm gốc mô tả MoCA, điểm số $\leq 25/30$ cho thấy sự hiện diện của tình trạng suy giảm nhận thức đáng kể [16]. Các phiên bản tiếp theo đã thêm điểm cắt $\leq 22/30$ cho kết quả chính xác hơn và giảm tỷ lệ dương tính giả, riêng với nhóm bệnh nhân có ≤ 12 năm học chính quy thì điểm cắt là $\leq 24/30$ [19]; MoCA có độ nhạy là 91% và độ đặc hiệu là 81% để xác định chứng sa sút trí tuệ và độ nhạy là 89% và độ đặc hiệu là 75% để xác định suy giảm nhận thức nhẹ [7]. MoCA nhạy hơn MMSE để phát hiện suy giảm nhận thức nhẹ [20]. MoCA đánh giá nhiều lĩnh vực nhận thức hơn bao gồm trí nhớ, ngôn ngữ, sự chú ý, nhận biết hình ảnh trong không gian và chức năng điều hành. Nhờ MoCA có đánh giá chức năng điều hành nên có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc xác định suy giảm nhận thức nhẹ [21] cũng như suy giảm nhận thức trong các bệnh khác ngoài Alzheimer, như các tình trạng mạch máu não và tim mạch, bệnh Parkinson, Huntington và Korsakoff, chấn thương sọ não và vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) [19].

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 [22]. 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)

Mini-Cog có độ nhạy 76 -100 % tương tự MMSE nhưng độ đặc hiệu tương đối kém hơn (54 - 85 %) để xác định bệnh nhân sa sút trí tuệ [23], trong xác định bệnh nhân mắc suy giảm nhận thức nhẹ thì kém hơn (độ nhạy 39 - 84%; độ đặc hiệu 73 - 88 %) [5].

Ưu điểm của Mini-Cog là 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 [22].

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 attention) 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) [24]. 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) [25] và *trắc nghiệm gạch bỏ chữ* (letter cancellation) [26].

Trong trường hợp cần thiết cần đánh giá sâu hơn về các đặc điểm của chú ý như chú ý có chọn lọc, duy trì và năng lực chú ý [27].

2.2. Trí nhớ

- **Trí nhớ tức thì** dùng để phục vụ cho **trí nhớ công việc** (working memory) được đánh giá bằng các trắc nghiệm đánh giá sự chú ý như lập lại dãy số [24].
- **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) [24], [28].
- **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 [24], [28].

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) [24], hoặc *trắc nghiệm nói lưu loát từ* (verbal fluency) [29].

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... [28] hay làm *trắc nghiệm vẽ đồng hồ* (clock drawing test).

Clock-Drawing Test (CDT) là một trắc nghiệm sàng lọc hiệu quả, dễ thực hiện và chấm điểm thuận tiện; khả năng áp dụng cho nhiều bệnh nhân, bất kể ngôn ngữ, giáo dục

hay nền tảng văn hóa; và độ tin cậy giữa những người đánh giá cao [30]. Bệnh nhân được yêu cầu vẽ mặt đồng hồ kim bao gồm mặt đồng hồ, tất cả các số và đặt kim ở một thời điểm xác định (ví dụ: 11 giờ 10 phút).

CDT có độ nhạy từ 67 đến 98 % và độ đặc hiệu từ 69 đến 94 % trong chẩn đoán sa sút trí tuệ [23]. Giống như nhiều trắc nghiệm sàng lọc khác, giá trị của CDT trong chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ kém hơn sa sút trí tuệ (độ nhạy 41 đến 85%; độ đặc hiệu 44 đến 85%) [5].

CDT không chỉ đơn thuần đánh giá khả năng thị giác không gian mà còn đánh giá chức năng điều hành, thực hiện vận động (motor execution), sự chú ý, khả năng hiểu ngôn ngữ và kiến thức số. Ưu điểm của CDT là không liên quan đến ngôn ngữ (nhược điểm của một số test khác). CDT đánh giá nhiều lĩnh vực nhận thức do đó hạn chế khả năng xác định các nguyên nhân cụ thể [14].

2.5. Chức năng điều hành (executive function)

Có thể được đánh giá bằng *trắc nghiệm đánh giá thùy trán* (frontal assessment battery) [31].

Đánh giá chức năng điều hành thường bao gồm các nhiệm vụ kể tên từ (ví dụ: Bài kiểm tra liên kết từ bằng miệng có kiểm soát), lập kế hoạch (Bài kiểm tra tháp D-KEFS), ức chế (Bài kiểm tra Stroop và Hayling), trừu tượng hóa (Bài kiểm tra sắp xếp thẻ Wisconsin) và khả năng mềm dẻo nhận thức (Trail Making Test - B) [6].

Khuyến cáo	Bằng 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	Bảng 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. Petersen R.C., Lopez O., Armstrong M.J. và cộng sự. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **90**(3), 126–135.
2. Schroeder R.W., Martin P.K., và Walling A. (2019). Neuropsychological Evaluations in Adults. *Am Fam Physician*, **99**(2), 101–108.
3. (2018), *Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers*, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London.
4. Knopman D.S. (1998). The initial recognition and diagnosis of dementia. *Am J Med*, **104**(4), 2S-12S.
5. Patnode C.D., Perdue L.A., Rossom R.C. và cộng sự. (2020), *Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force*, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
6. Rasovsky K. (2016). A primer in neuropsychological assessment for dementia. *Pract Neurol*, 20–25.
7. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W. và cộng sự. (2015). Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, **175**(9), 1450–1458.
8. Larson E. (2015). ACP Journal Club. Review: Brief screening tests for dementia have pooled sensitivity of 76% to 92% and specificity of 81% to 91. *Ann Intern Med*, **163**(8), JC10–JC10.
9. Tangalos E.G., Smith G.E., Ivnik R.J. và cộng sự. (1996). The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clinic Proceedings*, Elsevier, 829–837.
10. Folstein M.F. (1975). “Mini-mental state”. A Practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12**, 129–139.
11. Anthony J.C., LeResche L., Niaz U. và cộng sự. (1982). Limits of the ‘Mini-Mental State’ as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychol Med*, **12**(2), 397–408.
12. Freidl W., Schmidt R., Stronegger W.J. và cộng sự. (1996). Mini Mental State Examination: Influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors, and vascular risk factors. *J Clin Epidemiol*, **49**(1), 73–78.

13. Mitchell A.J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*, **43(4)**, 411–431.
14. Lezak M.D., Howieson D.B., Loring D.W. và cộng sự. (2004), *Neuropsychological assessment*, Oxford University Press, USA.
15. Tombaugh T.N. và Suy giảm nhận thức nhẹ N.J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*, **40(9)**, 922–935.
16. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. và cộng sự. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, **53(4)**, 695–699.
17. Davis D.H., Creavin S.T., Yip J.L. và cộng sự. (2015). Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer’s disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev*, **(10)**.
18. Nasreddine Z.S., Rossetti H., Phillips N. và cộng sự. (2012). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, **78(10)**, 765–766.
19. Carson N., Leach L., và Murphy K.J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry*, **33(2)**, 379–388.
20. Pinto T.C., Machado L., Bulgacov T.M. và cộng sự. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẸ) and Alzheimer’s Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*, **31(4)**, 491–504.
21. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. 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. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*, **7(3)**, 270–279.
22. Borson S., Scanlan J., Brush M. và cộng sự. (2000). The mini-cog: a cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, **15(11)**, 1021–1027.
23. Lin J.S., O’Connor E., Rossom R.C. và cộng sự. (2013). Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, **159(9)**, 601–612.
24. Absher J.R. (1994). The mental status examination in neurology.: By RL Straub and FW Black. 244 pages. \$24.95. Philadelphia: FA Davis, 1993. ISBN 0-8036-8212-3. .
25. Wechsler D. (1955). Wechsler adult intelligence scale—. *Arch Clin Neuropsychol*.
26. Uttl B. và Pilkenton-Taylor C. (2001). Letter cancellation performance across the adult life span. *Clin Neuropsychol*, **15(4)**, 521–530.
27. Miller D.C. và Maricle D.E. (2019), *Essentials of school neuropsychological assessment*, John Wiley & Sons.
28. Mendez M.F. và Cummings J.L. (2003), *Dementia: a clinical approach*, Butterworth-Heinemann.
29. Cerhan J.H., Ivnik R.J., Smith G.E. và cộng sự. (2002). Diagnostic utility of letter fluency, category fluency, and fluency difference scores in Alzheimer’s disease. *Clin Neuropsychol*, **16(1)**, 35–42.
30. Hazan E., Frankenburg F., Brenkel M. và cộng sự. (2018). The test of time: a history of clock drawing. *Int J Geriatr Psychiatry*, **33(1)**, e22–e30.
31. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. và cộng sự. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, **55(11)**, 1621–1626.
32. Laver K., Cumming R., Dyer S. và cộng sự. (2016). Clinical practice guidelines for dementia in Australia. .
33. Weintraub S. (2022). Neuropsychological Assessment in Dementia Diagnosis. *Contin Minneap Minn*, **28(3)**, 781–799.

PHỤ LỤC

Guidline các nước

Trong Tóm tắt cập nhật hướng dẫn thực hành: Suy giảm nhận thức nhẹ của hội thần kinh Mỹ năm 2018 [1]

Đối với những bệnh nhân có chỉ định sàng lọc hoặc đánh giá suy giảm nhận thức nhẹ, các bác sĩ lâm sàng nên sử dụng các công cụ đánh giá đã được kiểm chứng để đánh giá tình trạng suy giảm nhận thức (Hạng khuyến cáo B). Đối với những bệnh nhân có trải nghiệm sàng lọc suy giảm nhận thức nhẹ, các bác sĩ lâm sàng nên thực hiện đánh giá lâm sàng chính thức hơn để chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ (Hạng khuyến cáo B).

Những bệnh nhân được chẩn đoán mắc suy giảm nhận thức nhẹ, bác sĩ lâm sàng nên thực hiện đánh giá định kỳ theo dõi thay đổi tình trạng nhận thức (Hạng khuyến cáo B).

Hội Bác sĩ gia đình Mỹ: Đánh giá tâm thần kinh ở người lớn 2019

Đánh giá tâm thần kinh có thể xác định thời điểm khởi phát và loại suy giảm nhận thức nhẹ và sa sút trí tuệ để có thể can thiệp sớm (Hạng khuyến cáo B).

Đánh giá tâm thần kinh có thể hữu ích trong việc dự đoán mức độ rủi ro khi lái xe ở những người mắc chứng mất trí nhớ (Hạng khuyến cáo B).

Đánh giá tâm thần kinh có thể hữu ích trong việc xác định khả năng ra quyết định ở những người bị suy giảm nhận thức (Hạng khuyến cáo C).

Đánh giá tâm thần kinh có thể xác định sự thiếu hụt nhận thức, dự đoán kết quả chức năng và theo dõi sự phục hồi của bệnh nhân sau chấn thương sọ não (Hạng khuyến cáo B).

NICE: Sa sút trí tuệ: đánh giá, quản lý và hỗ trợ cho những người mắc chứng mất trí nhớ và người chăm sóc năm 2018 [3]

Khi sử dụng bài kiểm tra nhận thức, hãy sử dụng bài kiểm tra nhận thức có cấu trúc ngắn gọn đã được kiểm chứng.

- Sàng lọc nhận thức 10 điểm (10-CS)
- Bài kiểm tra suy giảm nhận thức gồm 6 mục (6CIT)
- Bộ sàng lọc 6 mục
- Sàng lọc suy giảm trí nhớ (MIS)
- Mini-Cog
- Kiểm tra trí nhớ của bạn (TYM).

Bộ trải nghiệm đánh giá chức năng nhận thức của hội bệnh Alzheimer và RLTK nhận thức Việt Nam bao gồm test sàng lọc MMSE với ngưỡng bình thường $\geq 25/30$ và các lĩnh vực: Trí nhớ từ (bao gồm nhớ danh sách từ và nhớ lại từ ngay); Tốc độ vận động thị giác và chức năng điều hành (Trail making test A và B); Trí nhớ (Nhớ lại có từ hoàn và nhận biết có từ hoàn); Chú ý (đọc ngược và đọc xuôi dãy số); Ngôn ngữ (nói lưu loát từ về tên các con vật); Xây dựng hình ảnh qua thị giác (Trải nghiệm vẽ đồng hồ); Định danh (Boston naming test).

Lựa chọn trắc nghiệm đánh giá chức năng nhận thức cho từng lĩnh vực nhận thức [33]

Lĩnh vực	Test
Chú ý	
Nhớ ngay lập tức (Immediate span)	Nhớ dãy số (Digit Span)
Cảnh giác (Vigilance)	Nhận dạng chữ cái “A” trong test MoCA; test hiệu suất liên tục bất kỳ
Ức chế phản ứng/Kiểm soát hành vi	Motor Go/No-Go Task
Chú ý điều hành	Nối điểm phần B (Trail making test B)
Tốc độ xử lý	Nối điểm phần A (Trail Making Test Part A); test trôi chảy từ (Word Fluency test)
Ngôn ngữ	
Thất ngôn (đánh giá khả năng hiểu lời nói, từ và câu, gọi tên, lặp lại, đọc và viết)	Kiểm tra chẩn đoán thất ngôn Boston, Western Aphasia Battery-Revised
Đặt tên	Trắc nghiệm định danh của Boston
Hiểu từ	Bài kiểm tra từ vựng hình ảnh Peabody Phiên bản thứ 4
Tạo danh sách từ	Tạo danh sách danh mục (động vật, rau quả), tạo danh sách chữ cái (Trắc nghiệm FAS)
Nhận thức thị giác không gian (Visuospatial perception)	
Nhận thức đối tượng	Kiểm tra nhận dạng khuôn mặt, Kiểm tra tổ chức thị giác Hooper
Nhận thức không gian	Test định hướng dòng (Line Orientation test)
Hình dung không gian	Bài kiểm tra sao chép hình khối, hình; thiết kế khối; giải câu đố (cũng dễ bị thiếu hụt chức năng điều hành)
Nhớ tình tiết (episodic memory)	
Bộ nhớ hình ảnh bằng lời nói và phi ngôn ngữ	Kiểm tra ba từ – ba hình dạng, sàng lọc nhận thức ngắn gọn Thăm khám: Kiểm tra trí nhớ
Trí nhớ bằng lời nói và phi ngôn ngữ trong các phương thức thính giác và thị giác, định hướng, trí nhớ làm việc	Thang bộ nhớ Wechsler
Kiểm tra học tập danh sách từ	Kiểm tra học thính giác bằng lời nói Rey
Kiểm tra học tập danh sách từ với các danh mục được nhúng (embedded categories)	Bài kiểm tra học bằng lời nói của California

PHẦN 4

**BỆNH SỬ, THĂM KHÁM VÀ CẬN
LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN
SA SÚT TRÍ TUỆ và
SUY GIẢM NHẬN THỨC NHẹ**

A. Chẩn đoán sa sút trí tuệ

1. Vai trò của hệ thống y tế trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân sa sút trí tuệ

- Hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu và các cơ sở chuyên khoa có vai trò bổ sung cho nhau trong chẩn đoán và quản lý bệnh nhân sa sút trí tuệ (SSTT)
- Vai trò của hệ thống chăm sóc sức khỏe ban đầu (bác sĩ đa khoa, bác sĩ gia đình) trong chẩn đoán và quản lý người bệnh SSTT[1]:
 - Chẩn đoán suy giảm nhận thức dựa vào thông tin bệnh sử từ bệnh nhân, người thân, người chăm sóc.
 - Đánh giá nhận thức bằng các trắc nghiệm nhận thức ngắn gọn [2].
 - Loại trừ các nguyên nhân có thể đảo ngược được gây suy giảm nhận thức.
 - Chuyển bệnh nhân đến các cơ sở chuyên khoa trong những trường hợp phức tạp
 - Theo dõi người suy giảm nhận thức nhẹ.
- Cần chuyển bệnh nhân đến các cơ sở chuyên khoa (phòng khám sa sút trí tuệ, phòng khám lão khoa tâm thần ...) trong những trường hợp sau:
 - Chẩn đoán phân biệt sa sút trí tuệ với các tình trạng giả SSTT (trầm cảm, sảng)
 - Cần chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể SSTT khác
 - SSTT tiến triển nhanh
 - Người suy giảm nhận thức nhẹ có tình trạng nhận thức xấu đi qua theo dõi
 - Triệu chứng hành vi, tâm thần nặng hoặc không đáp ứng với điều trị,
 - Cần những can thiệp hoặc điều trị chuyên biệt.

2. Vai trò của bệnh sử, thăm khám và cận lâm sàng trong chẩn đoán sa sút trí tuệ

Chẩn đoán SSTT:

- Bệnh sử từ bệnh nhân, từ người biết rõ bệnh nhân (người thân, người chăm sóc, bạn ...) tập trung vào nhận thức và hoạt động chức năng
- Trắc nghiệm nhận thức ngắn gọn $\pm$ trắc nghiệm chuyên biệt (nếu cần)

Chẩn đoán nguyên nhân SSTT dựa vào:

- Tiền sử: y khoa, gia đình và xã hội
- Thăm khám tổng quát và thần kinh.
- Xét nghiệm khảo sát nguyên nhân và yếu tố nguy cơ
- Hình ảnh học cấu trúc
- Tham vấn chuyên khoa đối với các khảo sát khác (nếu nguyên nhân chưa rõ)

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

- Không đủ bằng chứng cho thấy lợi ích của tầm soát suy giảm nhận thức trong cộng đồng người ≥ 65 tuổi [3].
- Ở người có nguy cơ suy giảm nhận thức (người rất cao tuổi, người có bệnh lý thần kinh như bệnh Parkinson, đột quỵ não, hoặc có các yếu tố nguy cơ như đái tháo đường), cần hỏi bệnh nhân và người thân về than phiền trí nhớ [4,5,6].
- Người có than phiền trí nhớ hoặc vấn đề về nhận thức tiến triển trong vài tháng cần được đánh giá bệnh sử, các trắc nghiệm nhận thức và khảo sát cận lâm sàng.
- Đánh giá bệnh sử toàn diện bao gồm [2]:
 - Bệnh sử từ bệnh nhân.
 - Bệnh sử từ người biết rõ bệnh nhân (người thân, người chăm sóc) bằng các bộ câu hỏi được chuẩn hóa, như bảng câu hỏi tự đánh giá dành cho người thân (IQCODE) [13,14].
 - Đánh giá nhận thức và tâm thần trực tiếp hoặc từ xa (remote testing) bằng các thang điểm được công nhận [2,10]
 - Loại trừ sáng [11] và trầm cảm.
 - Tiền sử y khoa, thuốc đang dùng, bệnh kèm theo, tình trạng học vấn, tiền sử gia đình [12,13].
- Bệnh sử từ bệnh nhân và người cung cấp thông tin nên tập trung vào:
 - Khiếm khuyết các lĩnh vực nhận thức
 - Thời điểm khởi phát, diễn tiến,
 - Ảnh hưởng lên hoạt động sống hàng ngày: các hoạt động sử dụng công cụ (AIDL), các hoạt động sống cơ bản (ADL).
 - Các triệu chứng không nhận thức có liên quan: ảo giác thị giác (sa sút trí tuệ thể Lewy), hành vi mất ức chế không phù hợp (sa sút trí tuệ trán-thái dương), các triệu chứng của bệnh Parkinson (sa sút trí tuệ liên quan bệnh Parkinson), lạm dụng rượu.
- Nếu nghi ngờ SSTT sau khi đánh giá bệnh sử thì cần đánh giá chi tiết thần kinh-tâm thần, thăm khám và làm các cận lâm sàng thích hợp

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không khuyến cáo tầm soát suy giảm nhận thức trong cộng đồng người ≥ 65 tuổi không có triệu chứng	Mức độ III	C
Cần tầm soát những than phiền trí nhớ ở người có nguy cơ suy giảm nhận thức	Mức độ II	B

Người có than phiền trí nhớ hoặc vấn đề về nhận thức tiến triển trong vài tháng cần được đánh giá bệnh sử, các trắc nghiệm nhận thức và khảo sát cận lâm sàng	Mức độ I	A
Cần đánh giá toàn diện nhằm chẩn đoán sớm và chẩn đoán nguyên nhân SSTT.		GPP
Đánh giá toàn diện bao gồm: - Bệnh sử từ bệnh nhân, người biết rõ bệnh nhân bằng các bộ câu hỏi được chuẩn hóa - Đánh giá nhận thức và tâm thần trực tiếp hoặc từ xa (remote testing) bằng các thang điểm được công nhận - Thăm khám tổng quát và thần kinh. - Loại trừ sang 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 phù hợp. Mục tiêu là xác định nguyên nhân SSTT, loại trừ những nguyên nhân có thể đảo ngược được.		GPP

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

- Khám thần kinh giúp chẩn đoán nguyên nhân và thể SSTT.
 - Khám thần kinh thường bình thường trong bệnh Alzheimer.
 - Các khiếm khuyết thần kinh khu trú như phản xạ gân cơ không đối xứng, dấu tháp, khiếm khuyết thị trường gợi ý SSTT mạch máu.
 - Hội chứng Parkinson không kèm run xuất hiện sớm, nhận thức dao động và loạn thần sớm gợi ý SSTT thể Lewy.
 - Giật cơ, thất điều gợi ý bệnh Creutzfeldt-Jakob.
 - Bệnh thần kinh ngoại biên gợi ý bệnh não chuyển hóa (thiếu Vitamine B12), độc chất.
- Khiếm khuyết thính giác, thị giác ảnh hưởng hoạt động nhận thức.
- Phát hiện các bệnh lý nội khoa, sang, trầm cảm góp phần gây suy giảm nhận thức.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Các hội chứng thần kinh kết hợp với SSTT gợi ý chẩn đoán nguyên nhân.	Mức độ IV	C

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

Tình trạng nội khoa ảnh hưởng chức năng nhận thức ở bệnh nhân SSTT.

Bệnh nhân SSTT thường có các bệnh nội khoa đi kèm như bệnh tim mạch, viêm phế quản-phổi, khí phế thũng và thuyên tắc phổi, nhiễm trùng, rối loạn giấc ngủ, té ngã và tiểu không kiểm soát, loét tì đè, các tác dụng bất lợi do thuốc [14].

Trầm cảm thường gặp ở người SSTT đặc biệt là SSTT mạch máu [15], SSTT trán-thái dương [16], SSTT bệnh Parkinson [17]. Do đó thầy thuốc cần biết cách nhận diện trầm cảm [18].

SSTT bệnh Parkinson thường gặp các tình trạng té ngã, hạ huyết áp tư thế, tiểu không kiểm soát và ảo giác [19].

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Các bệnh đi kèm có thể gây triệu chứng hành vi- tâm thần ở bệnh nhân SSTT.		GPP
Tại thời điểm chẩn đoán SSTT và định kỳ sau đó cần đánh giá các bệnh đi kèm và các biểu hiện tâm thần có liên quan, bao gồm trầm cảm và loạn thần	Mức độ II	B
Nên đánh giá sự hiện diện của trầm cảm, rối loạn lo âu ở người nghi ngờ SSTT.	Mức độ III	C

6. Vai trò của cận lâm sàng trong chẩn đoán SSTT:

Dù không có sự thống nhất hoàn toàn nhưng về cơ bản một số cận lâm sàng nhất định cần được thực hiện thường quy ở bệnh nhân nghi ngờ SSTT [20]. Các khảo sát chuyên sâu không thường quy được thực hiện khi chẩn đoán SSTT không rõ ràng.

- Mục đích của cận lâm sàng:
 - Loại trừ một số chẩn đoán phân biệt thường gặp như sảng.
 - Loại trừ các nguyên nhân gây suy giảm nhận thức có thể đảo ngược được.
 - Hỗ trợ chẩn đoán thể SSTT.
- Các cận lâm sàng chẩn đoán và đánh giá SSTT gồm:
 - Xét nghiệm máu và các xét nghiệm khác
 - Hình ảnh học cấu trúc
 - Hình ảnh học chức năng
 - Khảo sát dấu ấn sinh học dịch não tủy
 - Điện não
 - Khảo sát gen

- Các khảo sát chuyên sâu bao gồm hình ảnh học, dấu ấn sinh học dịch não tủy, điện não, khảo sát gen 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 SSTT bao gồm công thức máu, tốc độ lắng máu hoặc C-reactive protein (CRP), chức năng thận và điện giải, calcium huyết thanh, đường máu, xét nghiệm chức năng gan, xét nghiệm chức năng tuyến giáp và nồng độ vitamine B12, vitamin D, folate [21,22].

Huyết thanh chẩn đoán giang mai và HIV được thực hiện trong trường hợp có nguy cơ cao hoặc lâm sàng gợi ý hoặc SSTT khởi phát sớm.

Các xét nghiệm phân tích nước tiểu tìm kim loại nặng nên được thực hiện khi bệnh cảnh lâm sàng rất gợi ý [26].

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Các xét nghiệm máu đánh giá cơ bản bao gồm: - Xét nghiệm công thức máu, tốc độ máu lắng hoặc CRP (C-reactive protein). - Các xét nghiệm sinh hóa gồm điện giải đồ, canxi, đường huyết, chức năng gan, chức năng thận. - Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp. - Định lượng vitamin B12, vitamin D và folate huyết thanh.		GPP
Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai hoặc HIV nên được thực hiện trong trường hợp SSTT người trẻ, người có nguy cơ hoặc biểu hiện lâm sàng gợi ý.		GPP

6.2 Hình ảnh học:

- Vai trò của khảo sát hình ảnh học:
 - Giúp xác định các nguyên nhân có thể điều trị được [23].
 - Hỗ trợ chẩn đoán thể SSTT.
 - 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 là: hình ảnh học cấu trúc và hình ảnh học chức năng.

6.2.1 Hình ảnh học cấu trúc:

Hai loại hình ảnh học cấu trúc chính là CT và cộng hưởng từ (MRI). Cộng hưởng từ cho hình ảnh các sang thương cấu trúc tốt hơn. Dựa trên các tiêu chuẩn chẩn đoán hiện nay thì MRI cần thiết trong quy trình chẩn đoán SSTT [24].

Mục đích khảo sát hình ảnh học cấu trúc ở bệnh nhân nghi ngờ SSTT:

- 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 dấu hiệu lâm sàng gợi ý sang thương cấu trúc thường có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp do đó khảo sát hình ảnh học cấu trúc thường quy là cần thiết.
- Hình ảnh học giúp chẩn đoán thể SSTT, đặc biệt là phân biệt bệnh Alzheimer với SSTT mạch máu và SSTT trán-thái dương [25]. Khảo sát hồi hải mã giúp phân biệt các giai đoạn của bệnh Alzheimer [26,27].
 - Bệnh Alzheimer: teo vỏ não khu trú (hồi hải mã) hay toàn thể thường không đối xứng
 - SSTT mạch máu: nhồi máu vỏ, lỗ khuyết hoặc tổn thương chất trắng [28].
 - SSTT trán-thái dương: teo thùy trán hoặc thái dương trước
- Cộng hưởng từ hỗ trợ chẩn đoán sớm.
 - Người suy giảm nhận thức nhẹ có biến đổi ở hồi hải mã và/hoặc vỏ não khứu có nguy cơ tiến triển thành bệnh Alzheimer [29].
 - Theo dõi hình ảnh học MRI sọ não có thể giúp chẩn đoán sớm giai đoạn tiền triệu [30].
- Tuy nhiên, những biến đổi trên hình ảnh học cấu trúc này không đặc trưng cho bệnh Alzheimer. SSTT mạch máu và SSTT thể Lewy cũng có teo hồi hải mã mặc dù ít lan rộng hơn [31]. Teo thùy trán khá đặc trưng nhưng có thể không nhạy trong SSTT trán-thái dương.

6.2.2 Hình ảnh học chức năng:

Positron emission tomography (PET) với những chất đánh dấu khác nhau giúp xác định vùng bị giảm chuyển hóa hoặc giảm tưới máu, chứng tỏ có tổn thương não hoặc chết tế bào. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET có thể hỗ trợ chẩn đoán trường hợp nghi ngờ SSTT.

- PET: Giảm chuyển hóa vỏ não hồi đai và hồi trước chêm, thùy thái dương trên/sau và thùy đỉnh 2 bên không đối xứng trên PET với chất đánh dấu 2- [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PET gợi ý bệnh Alzheimer. 18FDG-PET có độ nhạy 93% và độ chuyên biệt 63% đối chiếu với chẩn đoán bệnh học của bệnh Alzheimer do đó có thể hỗ trợ chẩn đoán trường hợp nghi ngờ bệnh Alzheimer. FDG-PET chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer với độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 85% [32]. FDG-PET phân biệt bệnh Alzheimer với các thể SSTT khác [33]. PET 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 [34,35].
- FDG-PET hỗ trợ chẩn đoán nhưng không loại trừ chẩn đoán SSTT trán-thái dương.
- Hình ảnh học amyloid-PET xác định sự hiện diện của các mảng amyloid giúp chẩn đoán bệnh Alzheimer trong những trường hợp không rõ ràng, tuy nhiên ứng dụng lâm sàng hạn chế bởi giá thành cao và điểm cắt chưa thống nhất [36]. Amyloid PET và FDG-PET

đều có độ nhạy và độ đặc hiệu cao chẩn đoán bệnh Alzheimer giai đoạn trung bình – nặng. Đối với giai đoạn sớm, amyloid PET có độ nhạy cao hơn FDG-PET (96 % so với 75 %, $p=0.01$) và độ đặc hiệu tương đương (87 % so với 92 %, $p=0.65$) [37]. Amyloid PET có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao (96% và 100%) ở người bệnh Alzheimer được chẩn đoán xác định dựa vào tử thi trong vòng 1 năm sau chụp PET [38].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Nên chỉ định hình ảnh học cấu trúc (cắt lớp điện toán, CT hoặc cộng hưởng từ, MRI) để loại trừ các nguyên nhân khác ở não và giúp chẩn đoán thể SSTT. Hình ảnh học cấu trúc không phải lúc nào cũng cần thiết ở bệnh nhân SSTT trung bình đến nặng nếu chẩn đoán thể SSTT đã rõ ràng.	Mức độ I	A
MRI là khảo sát hình ảnh học được lựa chọn ở bệnh nhân nghi ngờ SSTT. 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.	Mức độ III	C
Khuyến cáo dùng thường quy các thang điểm bán định lượng như thang điểm teo thùy thái dương trong (MTA), Fazekas và teo vỏ não toàn thể (GCA) để đánh giá	Mức độ III	B
Nếu thực hiện CT thì khuyến cáo tái tạo lát cắt đứng ngang (coronal) để đánh giá teo hồi hải mã	Mức độ III	B
Không loại trừ bệnh Alzheimer nếu chỉ dựa vào kết quả của CT hoặc MRI.		GPP
Theo dõi MRI nhiều lần giúp đánh giá diễn tiến bệnh.		GPP
Một protocol MRI tiêu chuẩn gồm chuỗi xung T1 độ phân giải cao, T2, FLAIR, T2* chuỗi xung gradient echo.		GPP
Không chỉ định thuốc tương phản từ thường quy.		GPP
DWI có thể giúp xác định nhồi máu mới, biến đổi vỏ não/hạch nền trong bệnh Creutzfeldt–Jakob.		GPP
Các trường hợp SSTT điển hình không cần khảo sát PET. Nếu chẩn đoán vẫn còn chưa rõ ràng dù đã khảo sát hình ảnh học cấu trúc và nghi ngờ bệnh Alzheimer, thì xem xét khảo sát FDG-PET.	Mức độ I	A
- FDG-PET làm tăng độ nhạy và độ chuyên biệt của tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng bệnh Alzheimer.	Mức độ I	A
- FDG-PET chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer	Mức độ II	B
- FDG-PET chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các thể SSTT khác.	Mức độ II	B

Hình ảnh FDG PET bình thường ở trường hợp nghi ngờ sa sút trí tuệ thì ít nghĩ đến do thoái hóa thần kinh.	Mức độ I	B
Nếu chẩn đoán SSTT trán-thái dương còn chưa rõ thì khảo sát FDG-PET.	Mức độ III	C
Hiện không khuyến cáo amyloid PET thường quy, nhưng có thể xem xét ở những trường hợp chẩn đoán không rõ ràng sau khi đã có hình ảnh học cấu trúc và FDG-PET.	Mức độ II	B

6.3 Dấu ấn sinh học dịch não tủy:

- Mục tiêu của khảo sát dấu ấn sinh học dịch não tủy là giúp chẩn đoán sớm và hỗ trợ chẩn đoán trong trường hợp chẩn đoán không rõ ràng, chẩn đoán thể SSTT [39].
- Xét nghiệm tế bào, protein, đường và điện di protein dịch não tủy được thực hiện khi nghi ngờ nguyên nhân do viêm mạch, viêm nhiễm (giang mai thần kinh, HIV/AIDS, nhiễm borrelia thần kinh), bệnh lý huyết học hoặc mất myelin [39].
- Có 4 dấu ấn sinh học cốt lõi của bệnh Alzheimer gồm amyloid-beta 40 và 42 (A β 40, A β 42), tau toàn phần (T-tau) và tau phosphoryl hóa (P-tau). Trong bệnh Alzheimer thường gặp giảm nồng độ A β 40, A β 42 và tăng T-tau, P-tau trong dịch não tủy [40].

Trong chẩn đoán bệnh Alzheimer, độ nhạy và độ chuyên biệt của A β 42 là 86% và 90%; của tau toàn phần là 81% và 90%; của phospho tau là 80% và 92%. Kết hợp A β 42 và tau toàn phần cho độ nhạy 85-94% và độ đặc hiệu 83-100% tốt nhất [41]. Từng dấu ấn sinh học này có độ nhạy cao trong phân biệt bệnh Alzheimer với giảm trí nhớ theo tuổi, trầm cảm và SSTT do nguyên nhân khác nhưng độ chuyên biệt thấp trong phân biệt với các thể SSTT khác [42]. Do đó cần kết hợp các dấu ấn sinh học với nhau.

- Giảm A β 42, sau đó tăng P-tau và T-tau xảy ra trước thay đổi hình ảnh amyloid PET [43]. Giá trị chẩn đoán của dấu ấn sinh học dịch não tủy hơi thấp hơn so với amyloid PET, A β 42 có độ nhạy 80% và đặc hiệu 82% so với amyloid PET có độ nhạy 90% và đặc hiệu 85% [44].
- Protein 14-3-3 trong dịch não tủy có độ nhạy và chuyên biệt cao (đều 90%) chẩn đoán bệnh Creutzfeldt–Jakob [45].
- Alpha-synuclein chưa đủ tin cậy hỗ trợ chẩn đoán SSTT thể Lewy [46].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không nên khảo sát dịch não tủy thường quy để chẩn đoán SSTT		GPP
Nếu chẩn đoán bệnh Alzheimer không chắc chắn hoặc SSTT khởi phát sớm < 65 tuổi sau khi đánh giá lâm sàng và hình ảnh học thì xem xét khảo sát dịch não tủy đánh giá A β 40 và/hoặc A β 42 kết hợp với tau toàn phần hoặc phospho-tau	Mức độ II	B

A β 40 và/hoặc A β 42 kết hợp với T-tau hoặc P-tau có giá trị loại trừ hơn là khẳng định bệnh Alzheimer.	Mức độ II	B
Khảo sát tau toàn phần và protein 14-3-3 được khuyến cáo trong trường hợp SSTT tiến triển nhanh nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob.		GPP

6.4 Điện não:

Điện não lúc nghỉ thường bất thường lan tỏa và không đặc trưng cho bệnh Alzheimer [47]. Điện não có thể có ích trong một số trường hợp. Điện não đặc trưng bởi các phức hợp nhọn-sóng 3 pha hoặc 2 pha tần số 1Hz đối xứng toàn thể và có tính chu kỳ có độ nhạy 67% và độ chuyên biệt 86% chẩn đoán bệnh Creutzfeldt–Jakob [48].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Điện não không được sử dụng thường quy ở bệnh nhân SSTT		GPP
Điện não được khuyến cáo trong trường hợp SSTT tiến triển nhanh nghi ngờ bệnh Creutzfeldt–Jakob	Mức độ II	B

6.5 Khảo sát gene:

Các đột biến gene APP, PS1 và PS2 chiếm 50% các trường hợp bệnh Alzheimer khởi phát sớm có tính gia đình. Có thể khảo sát gene trong trường hợp SSTT người trẻ với tiền sử gia đình có người quan hệ huyết thống bậc một mắc SSTT khởi phát sớm [49]. Sự hiện diện của biến thể trên gen APP/PSEN1 làm tăng độ tuổi khởi phát của bệnh Alzheimer khởi phát sớm.

Allel ApoE4 là gene có liên quan mạnh với bệnh Alzheimer khởi phát muộn nhưng nó không phải là điều kiện cần và đủ để gây bệnh. Sự hiện diện của đồng hợp alen APOE e4 trên bệnh nhân thúc đẩy tiến trình khởi phát của bệnh sớm hơn so với nhóm mang dị hợp hay không mang alen này. Tuy nhiên, chưa đủ bằng chứng khuyến cáo khảo sát gen thường quy [50,51,52].

Khảo sát gene ở các bệnh nhân SSTT 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.

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 quỵ và SSTT mạch máu, do đột biến gene NOTCH3 [53]

Đối với SSTT trán-thái dương, hiện đã xác định 5 gene đột biến liên quan di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, và sẽ có những gene liên quan mới được xác định thêm. Do đó không phát hiện gene đột biến không loại trừ nguyên nhân do gene. 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 SSTT trán-thái dương [54].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Không nên khảo sát gen thường quy trên bệnh nhân SSTT		GPP
Có thể xem xét khảo sát gene ApoE để chẩn đoán SSTT và để can thiệp giảm nguy cơ SSTT.	Mức độ II	B
Có thể tầm soát đột biến gen gây bệnh đã biết ở người có kiểu hình phù hợp (ví dụ, suy giảm nhận thức khởi phát sớm) hoặc tiền sử gia đình SSTT di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Việc này được thực hiện ở các trung tâm chuyên khoa, bệnh nhân và người chăm sóc được tư vấn thỏa đáng và ký đồng thuận	Mức độ III	C

B. Chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ

Rối loạn nhận thức thần kinh nhẹ (DSM 5) hay suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment, MCI) là tình trạng suy giảm nhận thức nhưng không hoặc rất ít ảnh hưởng hoạt động sử dụng công cụ hàng ngày [55].

Một số người suy giảm nhận thức nhẹ sẽ tiến triển thành SSTT. Có bằng chứng cho thấy những thay đổi bệnh học bắt đầu xuất hiện nhiều năm trước khi SSTT. Thách thức cho các nhà lâm sàng là làm sao phát hiện những thay đổi kín đáo về nhận thức trong khi có nhiều rào cản về thời gian tiếp cận, bệnh nhân và người thân [56].

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...). 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.

1. Vai trò của bệnh sử và thăm khám

- Thu thập thông tin về bệnh sử từ nhiều nguồn khác nhau (tương tự như trên), chú ý:
 - Các khiếm khuyết nhận thức thường kín đáo, khởi đầu thường là giảm trí nhớ gần, thay đổi về tâm thần như trầm cảm và mất động lực.
- Những than phiền chủ quan về nhận thức thường không đủ xác định chẩn đoán. Do đó, cần đánh giá bằng các trắc nghiệm nhận thức ngắn gọn được công nhận.
- Do những công cụ đánh giá nhận thức ngắn gọn có độ nhạy cao hơn là độ chuyên biệt nên khi các test này (+) bệnh nhân cần được đánh giá chi tiết hơn về các lĩnh vực nhận thức và hoạt động chức năng. Hoạt động sống hàng ngày giúp phân biệt SSTT với suy giảm nhận thức nhẹ.
- Thăm khám nội khoa chung và thần kinh (tương tự như trên)

- Tiền sử y khoa (tương tự như trên)
- Các cận lâm sàng thường quy (tương tự như trên)
- Phân tích các yếu tố nguy cơ của SSTT: tiền sử gia đình, giới nữ, ít hoạt động thể lực, béo phì, đái tháo đường, học vấn thấp, mang gene apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 4$
- Bệnh nhân suy giảm nhận thức phải được theo dõi định kỳ để đánh giá sự thay đổi của chức năng nhận thức.

2. Vai trò cận lâm sàng trong chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ

2.1. Vai trò của các dấu ấn sinh học:

Các dấu ấn sinh học giúp phát hiện quá trình thoái hóa thần kinh, từ đó xác định nguy cơ tiến triển thành SSTT, hiện tại có ý nghĩa tiên lượng và tương lai có ý nghĩa trong can thiệp sớm lên cơ chế bệnh sinh. Các dấu ấn sinh học bao gồm:

- Đánh giá tích lũy A β : A β 40, A β 42 trong dịch não tủy, amyloid PET
- Đánh giá tích lũy tau: P-tau, tau-PET
- Thoái hóa hoặc tổn thương thần kinh: T-tau, MRI cấu trúc, FDG-PET.

2.2. Hình ảnh học:

- Hình ảnh học cấu trúc: MRI được chỉ định để loại trừ các tổn thương cấu trúc của não, phát hiện các tổn thương do nguyên nhân mạch máu, hơn là củng cố chẩn đoán bệnh Alzheimer. Teo thùy thái dương trên cộng hưởng từ có thể tiên đoán nguy cơ bệnh Alzheimer nhưng không đặc hiệu [57,58].
- Hình ảnh học chức năng: hình ảnh giảm chuyển hóa trên FDG-PET kiểu bệnh Alzheimer có thể tiên đoán nguy cơ tiến triển [59,60].
- Người suy giảm nhận thức nhẹ có amyloid PET (+) có nguy cơ tiến triển thành SSTT [61,65]. Tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu hơn chứng minh lợi ích này của aPET.
- 18F-FDG-PET kém nhạy hơn một chút nhưng đặc hiệu hơn so với amyloid PET trong dự đoán nguy cơ tiến triển bệnh Alzheimer ở người suy giảm nhận thức nhẹ [62]. Tuy nhiên, sự kết hợp 18F-FDG-PET, aPET và các khảo sát khác cho giá trị tiên đoán tốt nhất [63].

2.3. Dấu ấn sinh học dịch não tủy:

Các tác giả ủng hộ sử dụng dấu ấn sinh học gồm A β 42, T-tau và P-tau để tiên đoán tiến triển thành bệnh Alzheimer ở người suy giảm nhận thức nhẹ [64,65]. Tuy nhiên khoảng tham chiếu thay đổi theo các nghiên cứu do đó khó diễn giải kết quả trên lâm sàng. Ngoài ra, dấu ấn sinh học có vai trò loại trừ hơn là xác định bệnh sinh bệnh Alzheimer trên người suy giảm nhận thức nhẹ [66]. 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 nhẹ.

2.4. 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 [67].

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Bệnh nhân hoặc người thân gần gũi có than phiền về trí nhớ hoặc suy giảm nhận thức, thầy thuốc nên đánh giá chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ và không vội quy cho tuổi tác bình thường.	Mức độ III	B
Không nên chỉ dựa vào bệnh sử than phiền trí nhớ chủ quan khi đánh giá khiếm khuyết nhận thức	Mức độ II	B
Chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ hoặc SSTT không nên chỉ dựa vào kết quả của các trắc nghiệm tầm soát nhận thức	Mức độ II	A
Hiện chưa có dấu ấn sinh học nào được công nhận dự đoán rõ ràng khả năng tiến triển thành SSTT ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ.	Mức độ II	B
Xét nghiệm máu thường quy được khuyến cáo		GPP
Hình ảnh học cấu trúc có thể được chỉ định	Mức độ I	B
Nếu chẩn đoán suy giảm nhận thức nhẹ do bệnh Alzheimer không chắc chắn sau khi đánh giá lâm sàng và hình ảnh học thì xem xét khảo sát dịch não tủy đánh giá A β 40 và/hoặc A β 42 kết hợp với tau toàn phần hoặc phospho-tau để củng cố chẩn đoán	Mức độ I	B
Cá thể hóa quyết định thực hiện khảo sát dấu ấn sinh học và có thể thảo luận lựa chọn thực hiện dấu ấn sinh học thích hợp theo mong muốn của bệnh nhân.	II	C
Ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ, cần đánh giá định kỳ sự thay đổi của chức năng nhận thức mỗi 6 tháng – 12 tháng.	II	B

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Robinson L, et al. Dementia: timely diagnosis and early intervention. BMJ [Internet]. 2015 Jun 16 [cited 2021 Jul 8];350.
2. Fernandes B, et al. Optimizing the diagnosis and management of dementia within primary care: a systematic review of systematic reviews. BMC Family Practice 2021;22(1):166
3. Moyer VA, et al. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2014;160(11):791–797
4. INESSS. Detection and diagnosis of Alzheimer’s disease and other neurocognitive disorders. 2015
5. Lê Văn Tuấn, Hoàng Văn Tân, Lê Đức Hình. Một số đặc điểm dịch tễ học sa sút trí tuệ ở người cao tuổi tại hai quận, huyện Hà Nội. Tạp chí nghiên cứu y học 87(2)-2014:144-150
6. Trịnh Thị Bích Hà, Thân Hà Ngọc Thê, Phạm Ngọc Thùy Trang. Tỷ lệ sa sút trí tuệ theo thang điểm

- MMSE ở bệnh nhân cao tuổi tại phòng khám lão khoa bệnh viện Đại học Y dược TP.HCM. Y Học TP. Hồ Chí Minh * Tập 25 * Số 2 * 2021, trang 212-217
7. Arvanitakis Z, et al. Memory Complaints, Dementia, and Neuropathology in Older Blacks and Whites. *Ann Neurol*. 2018 2 21.
 8. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989 Nov;19(4):1015-22
 9. Burton JK, et al. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the detection of dementia within a general practice (primary care) setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD010771.
 10. Brown A, O'Connor S. Mobile health applications for people with dementia: a systematic review and synthesis of qualitative studies. *Inform Health Soc Care* 2020;45(4):343-59
 11. Morandi A, et al. Tools to detect delirium superimposed on dementia: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012 11;60(11):2005–2013. doi: 10.1111/ j.1532-5415.2012.04199.x. Epub 2012 Oct 5. Erratum in: *J Am Geriatr Soc* 2013 Jan;61(1):174
 12. Van Dyk K, et al. Assessing Fluctuating Cognition in Dementia Diagnosis: Interrater Reliability of the Clinician Assessment of Fluctuation. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016 3;31(2):137–143.
 13. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246
 14. Fu C, et al. Comorbidity in dementia: an autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 32–38.
 15. Camus V, et al. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 2004; 81: 1–16.
 16. Blass DM, Rabins PV. Depression in frontotemporal dementia. *Psychosomatics* 2009; 50: 239–247
 17. Chan DK, et al. Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics* 2008; 63: 22–27
 18. Kanner AM. Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? Yes. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 303–311
 19. Hely MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837–844
 20. Knopman DS, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidencebased review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9): 1143–1153
 21. Robinson L, et al. Dementia: timely diagnosis and early intervention. *BMJ*. 2015 Jun 16;350:h3029.
 22. Littlejohns TJ, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014 Sep 2;83(10):920-8.
 23. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2219-29.
 24. Ismail Z, et al. CCCDTD5 participants. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement*. 2020 Aug;16(8):1182-1195.
 25. Kipps CM, et al. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 334–342
 26. 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. *Neuropsychology Review*, 13(1), 1–18.
 27. Hoàng Minh Lợi, Nguyễn Trần Ngọc Trinh, Phùng Hưng. (2022). Nghiên cứu mối liên quan giữa suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ với tổn thương não trên cộng hưởng từ. *Tạp Chí Điện Quang & Y học hạt nhân Việt Nam*, (46), 32-45
 28. Frantellizzi V, et al. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 73, no. 4, pp. 1279-1294, 2020

29. Stoub TR, et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1520-4.
30. Scahill RI, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 2;99(7):4703-7.
31. Barber R, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999 Apr 12;52(6):1153-8.
32. Perani D, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 3;43(3):499–508. doi: 10.1007/s00259-015-3170-y. Epub 2015 Sep 4 Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 Jan;43(1):202–203. [PubMed: 26341365]
33. Shivamurthy VK, et al. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 1;204(1):W76–85
34. Mosconi L. 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.
35. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562.
36. Johnson KA, et al. Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):e-1-16.
37. Lesman-Segev OH, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):389-401.
38. Clark CM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 669–78
39. Jesse S, et al. Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J Neurol* 2011; 258(6): 1034–1041.
40. Noel-Storr, Anna et al (2012). Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 9.
41. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):605-13.
42. Andreasen, Niels & Blennow, Kaj. (2005). Andreasen N, Blennow KCSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 107:165-173.
43. Palmqvist S, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2019 Dec;11(12):e11170.
44. Morris E, et al. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(2):374-85.
45. Sanchez-Juan P, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006 Aug 22;67(4):637-43.
46. Van Harten AC, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(3): 353–366.
47. Jelic V, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 Jul-Aug;21(4):533-40.
48. Wieser HG, et al. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006 May;117(5):935-51.
49. Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am*. 2015 6;38(2):295–308

50. Kivipelto M, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med.* 2002;137(3):149-155.
51. Holtzman DM, et al. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 3;2(3):a006312
52. Nguyễn Thị Tuyết Lan, Đặng Thị Minh Trang, và cộng sự. Tương quan kiểu gen, kiểu hình trong bệnh Alzheimer. *Y Học TP. Hồ Chí Minh * Tập 25 * Số 1 * 2021*, trang 171-177
53. Tournier-Lasserre E, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993 Mar;3(3):256-9.
54. Goldman JS, et al; American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011 Jun;13(6):597-605.
55. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367:1979.
56. Porsteinsson AP, et al. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):371-386.
57. Harper L, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:692– 8.
58. Weiner MW, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2014 Update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):e1-120
59. Landau SM, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012 Oct;72(4):578-86
60. Frisoni GB, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:661–76.
61. Prestia A, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer disease. *Neurology* 2013;80:1048–1056.
62. Mallik A, et al. Clinical amyloid imaging. *Semin Nucl Med* 2017; 47: 31–43
63. Blazhenets G, et al. Predictive value of 18F-Florbetapir and 18F-FDG PET for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *J Nucl Med* 2020; 61: 597–603
64. Mattsson N, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA.* 2009 Jul 22;302(4):385-93.
65. Mattsson N, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease. *Brain.* 2015 Mar;138(Pt 3):772-83.
66. Ritchie C, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;2014(6):CD008782.
67. Ungar L, et al. Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction. *Brain Imaging Behav* 2014;8:262–73

PHẦN 5

**VAI TRÒ ĐIỀU TRỊ PHÒNG NGỪA
TIỀN PHÁT VÀ THỨ PHÁT TRONG
SA SÚT TRÍ TUỆ**

A. Phòng ngừa tiên phát sa sút trí tuệ

Phòng ngừa tiên phát nhằm mục đích giảm tỷ lệ người mắc bệnh SSTT bằng cách can thiệp vào các yếu tố nguy cơ không thể thay đổi được và các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được.

Các yếu tố nguy cơ không thể thay đổi được bao gồm giới tính nữ, tuổi già, tiền sử gia đình và khuynh hướng di truyền.

Các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được có thể được nhóm thành bốn phân nhóm:

- + Yếu tố nguy cơ mạch máu
- + Yếu tố nguy cơ lối sống,
- + Yếu tố nguy cơ tâm lý xã hội
- + Yếu tố nguy cơ xảy ra trong quá trình sống: thiếu ngủ, trầm cảm, chấn thương sọ não, mất thính lực, bệnh lý răng miệng gây phản ứng viêm nhiễm, nhiễm trùng, căng thẳng liên quan đến công việc kéo dài, và căng thẳng từ thời thơ ấu.

B. Phòng ngừa thứ phát sa sút trí tuệ

Phòng ngừa thứ phát liên quan đến việc giảm hoặc ngừng tiến triển triệu chứng một khi các triệu chứng đã xuất hiện, mục tiêu là giảm thiểu tình trạng tàn tật của bệnh khi quá trình bệnh đã bắt đầu. Trong sa sút trí tuệ giai đoạn phòng ngừa thứ phát có thể áp dụng cho giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ vì tại thời điểm này, các triệu chứng đã xuất hiện nhưng chưa đủ nghiêm trọng để ảnh hưởng hoạt động sống. Sau đây là các phương pháp và mức độ bằng chứng trong phòng ngừa SSTT.

Các phương pháp được lý trong phòng ngừa SSTT

1. Thuốc kháng men Acetylcholinesterase.

Bằng chứng chất lượng thấp cho thấy các chất ức chế cholinesterase không làm trì hoãn sự phát triển thành SSTT ở bệnh nhân suy giảm nhận nhẹ (MCI), và không nên khuyến nghị sử dụng các loại thuốc này cho mục đích này [54], [72].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc kháng men acetylcholinesterase không có vai trò trong phòng ngừa SSTT hoặc làm trì hoãn sự phát triển thành SSTT ở người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ	Mức độ I	A

2. Thuốc kháng viêm Non-steroid-NSAID.

Có bằng chứng chất lượng trung bình cho thấy thuốc chống viêm không steroid (NSAID) không ngăn ngừa SSTT và có những tác hại tiềm tàng do đó không nên sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa SSTT [31],[33]

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc kháng viêm Non-steroid-NSAID không có hiệu quả lâm sàng phòng ngừa.	Mức độ II	A

3. Gingkobiloba EGb761

Dựa trên những thử nghiệm lâm sàng [6],[19], [66], [67] EGb 761® cho thấy những lợi ích cải thiện chức năng nhận thức như trí nhớ tình tiết, cải thiện triệu chứng tâm thần kinh, cải thiện chất lượng cuộc sống ở người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
EGb 761® 240 mg/ngày có thể dùng cho người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ có bằng chứng của bệnh lý mạch máu não	Mức độ II	A

Các khuyến cáo liên quan Gingkobiloba EGb761 dựa theo sự đồng thuận của các chuyên gia Châu Á[22].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
EGb 761® đã chứng minh sự cải thiện các triệu chứng MCI trong ít nhất bốn thử nghiệm ngẫu nhiên và là được phẩm duy nhất trong hướng dẫn điều trị triệu chứng cho người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ.	Mức độ I	A
EGb 761® có thể cải thiện nhận thức ở bệnh nhân MCI.	Mức độ I	A
EGb 761® có thể cải thiện triệu chứng hành vi ở người bệnh MCI.	Mức độ II	B
Dựa trên phân tích hậu kì từ hai nghiên cứu ngẫu nhiên, EGb 761® có thể giúp trì hoãn sự tiến triển của suy giảm nhận thức nhẹ thành sa sút trí tuệ	Mức độ II	C

4. Chất chống oxy hóa và các vitamin.

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành liên quan đến vai trò bảo vệ của vitamin trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa chứng SSTT[5]. Nhiều vitamin được coi là chất chống oxy hóa có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm oxy hóa được mô tả là một phần của thoái hóa tế bào thần kinh [17], [70]. Dòng thác sinh hóa bắt đầu xảy ra trong bộ não mắc Alzheimer dẫn đến sự gia tăng các gốc tự do oxy và các loại phản ứng oxy hóa reactive oxygen species

(ROS)[44].Nhiều loại vitamin khác nhau bao gồm B-12, folate [37], [46],[30], [60] B-6, B-3[36], vitamin E và các loại khác đã được nghiên cứu rộng rãi; tuy nhiên, các nghiên cứu không cho thấy kết quả nhất quán trong việc giảm AD hoặc suy giảm nhận thức. Tuy nhiên, một lần nữa, thời điểm can thiệp có thể rất quan trọng vì có lẽ việc giảm ROS ở thời điểm sớm hơn trong cuộc đời có thể có lợi hơn là đợi cho đến khi các triệu chứng xuất hiện.

Một nghiên cứu cắt ngang dựa trên dân số ở phụ nữ lớn tuổi cho thấy những người bị thiếu vitamin D có điểm nhận thức thấp hơn so với những người không bị thiếu hụt [8], trong khi một nghiên cứu khác cho thấy những phụ nữ hấp thụ vitamin D ở mức khuyến nghị có điểm nhận thức cao hơn so với những người hấp thụ thiếu[3]. Các nghiên cứu cắt ngang và bệnh chứng khác đã phát hiện ra rằng những bệnh nhân có nồng độ vitamin D thấp có thể tích chất trắng nhiều hơn và nhồi máu cao hơn cũng như tỷ lệ mắc sa sút trí tuệ cao hơn[2].

Khuyến cáo	Bảng chứng	Hạng
Trên người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ, vitamin E 2.000 IU/ ngày có khả năng không hiệu quả để giảm sự tiến triển thành sa sút trí tuệ	Mức độ II	GPP
Trên người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ, hạ thấp nồng độ homocystein bằng trị liệu với vitamin nhóm B trên 24 tháng có khả năng giảm tốc độ teo não	Mức độ II	GPP
Việc bổ sung vitamin D ở người lớn khỏe mạnh hay những người bị thiếu vitamin D có làm giảm nguy cơ suy giảm nhận thức hoặc sa sút trí tuệ hay không vẫn chưa rõ ràng	Mức độ III	GPP

Các phương pháp không dùng thuốc trong phòng ngừa SSTT

1. Tập thể dục

Phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát kéo dài theo có thời gian từ 1-21 năm cho thấy tập thể dục có liên quan với việc giảm nguy cơ mắc sa sút trí tuệ [27]. Tổng quan tài liệu có hệ thống có bằng chứng cho việc chống lại bệnh Alzheimer[20] như sau:

- Nghiên cứu HUNT với 28.916 người tham gia ở độ tuổi 30–60 khẳng định lại mối liên quan này khi cho thấy tập thể dục ở cường độ từ trung bình trở lên (có đổ mồ hôi) hằng tuần sẽ giảm sa sút trí tuệ trong thời gian theo dõi 25 năm sau đó (HR 0.8, 95% CI 0.6–1.1) nhưng khoảng tin cậy rất rộng[65].

- Một phân tích tổng hợp ở cấp độ cá nhân của 19 nghiên cứu quan sát ở những người trưởng thành tương đối trẻ hơn bao gồm 404.840 người tham gia (tuổi cơ sở trung bình là 45.5 tuổi; thời gian theo dõi trung bình là 14.9 năm), báo cáo tăng tỷ lệ mắc sa sút trí tuệ do

mọi nguyên nhân (HR 1.4, 95% CI 1.2–1.7) và bệnh Alzheimer (1.4, 1.1–1.7) ở những người ít hoạt động thể lực trong khoảng thời gian 10 năm trước khi được chẩn đoán [68].

- Hai nghiên cứu bằng chứng mức độ II xem xét sử dụng tập thể dục như một biện pháp can thiệp ở những người suy giảm nhận thức nhẹ [38], [56].

- Một nghiên cứu bằng chứng mức độ II đã báo cáo kết quả của việc rèn luyện có tính đối kháng hai lần một tuần hoặc tập thể dục nhịp điệu hai lần một tuần trong 26 tuần cho những người mắc suy giảm nhận thức nhẹ [38]. Đây là RCT mù đơn (người tham gia). Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên để rèn luyện có tính đối kháng, tập aerobic hoặc thăng bằng và điều chỉnh hai lần một tuần. Tám mươi sáu phụ nữ sống trong cộng đồng ở độ tuổi 70–80 mắc MCI đã được đưa vào nghiên cứu. Kết cục tiên phát là khả năng thực hiện Stroop test (chức năng điều hành); kết cục thứ phát là trail- making test; verbal digit test, fMRI, hoạt động thể chất ngắn, test về tim mạch. Nhóm tập luyện có tính đối kháng cho thấy kết quả được cải thiện đáng kể trong bài Stroop test và bài kiểm tra trí nhớ liên kết ($p = 0.03$ so với nhóm lớp thăng bằng trên Stroop test, $p = 0.04$ so với lớp thăng bằng trên bài test với trí nhớ liên kết).

- Nghiên cứu bằng chứng mức độ II khác báo cáo kết quả của việc tập thể dục như một biện pháp can thiệp ở những người có suy giảm nhận thức [56]. Đây là thử nghiệm mù đơn ngẫu nhiên so sánh chương trình tập thể dục đa thành phần (90 phút/ngày, 2 ngày/tuần, 40 lần trong 6 tháng) so với nhóm kiểm soát trình độ học vấn. Những người tham gia được phân tầng thành các nhóm MCI thể “không quên” và MCI thể quên “khác” như một phần của quá trình phân ngẫu nhiên. Việc thu thập dữ liệu được thực hiện bởi các nhân viên nghiên cứu bị mù trong quá trình phân ngẫu nhiên. Tỷ lệ hoàn thành là 94% ở nhóm tập thể dục và 90% ở nhóm học tập. Điểm MMSE khác nhau vào cuối nghiên cứu giữa những người tham gia có MCI “thể quên” trong nhóm tập thể dục và những người trong nhóm giáo dục (p value analysis of variance [ANOVA] for repeated measures 0.03), nhưng không khác biệt trong nhóm MCI tổng thể (overall group effect ANOVA $p = 0.1$, mean between-group MMSE difference from baseline 1.7). ADAS-Cog không cho thấy sự khác biệt đáng kể (-0.8 [KTC 95% -1.4 đến 0.2] giữa nhóm tập luyện MCI tổng thể so với -0.2 [95% CI -0.08 đến 0.4] “nhóm kiểm soát” ở sau 6 tháng).

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Tập thể dục được khuyến khích ở người trưởng thành có chức năng nhận thức bình thường để làm giảm nguy cơ của suy giảm nhận thức	Mức độ I	A
Ở bệnh nhân suy giảm nhận thức nhẹ, tập luyện thể dục trong 6 tháng có thể cải thiện khả năng nhận thức.	Mức độ II	A

2. Tập luyện nhận thức (Cognitive training).

Tập luyện nhận thức: hướng dẫn tập luyện từng chức năng nhận thức chuyên biệt để cải thiện từng chức năng nhận thức cụ thể.

Các biện pháp can thiệp nhận thức khác nhau bao gồm rèn luyện trí nhớ, hỗ trợ ghi nhớ bằng các phương tiện gợi ý, ghi nhớ hệ thống đã cho thấy tác động tích cực ngắn hạn đối với chức năng nhận thức ở người lớn tuổi bình thường, nhưng tác động lâu dài thì chưa rõ ràng [23], [55], [73], [62], [41], [9]. Các thử nghiệm lâm sàng trong lĩnh vực này:

+ Nghiên cứu ACTIVE phân ngẫu nhiên 2832 người lớn tuổi vào một trong ba phương pháp can thiệp nhận thức: reasoning training (khả năng giải quyết các vấn đề theo mô hình nối tiếp nhằm bộc lộ chức năng điều hành; memory training (tập trung vào trí nhớ bằng lời nói-verbal episodic memory); speed training (khả năng tìm kiếm, định vị thông tin) hoặc một nhóm chứng và nhận thấy rằng chương trình tập luyện 10 tuần về reasoning training (memory training hay speed training) đã giúp cải thiện hoạt động sống trên thang điểm Instrumental Activities of Daily Living được duy trì trong 5 năm [62]. Tỷ lệ mắc sa sút trí tuệ sau 5 năm không bị thay đổi [59].

+ Nghiên cứu FINGER can thiệp đa lĩnh vực bao gồm chế độ ăn uống, tập thể dục, tập luyện nhận và theo dõi nguy cơ mạch máu ở 1260 người lớn tuổi có nguy cơ [43]. So với nhóm đối chứng được đưa ra lời khuyên về sức khỏe tổng quát, những người được chỉ định ngẫu nhiên vào can thiệp cho thấy sự cải thiện tốt hơn ở các thang điểm nhận thức sau hai năm. Tuy nhiên, mức độ lợi ích tương đối nhỏ và cần theo dõi lâu hơn để xác định xem liệu can thiệp có bất kỳ tác động nào đến tỷ lệ suy giảm nhận thức hoặc SSTT hay không.

+ Một nghiên cứu mức độ bằng chứng loại III [58] sử dụng nhiều phương pháp can thiệp nhận thức với chức năng điều hành, tập trung chú ý, kích thích nhận thức, kỹ thuật thư giãn cơ trên người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ cho thấy sự cải thiện nhiều mặt của nhận thức.

+ Một nghiên cứu mức độ bằng chứng loại III [39] có phân ngẫu nhiên theo trên 127 người tham gia lớn hơn 74 tuổi với CDR 0,5 được chọn ngẫu nhiên theo các loại can thiệp nhận thức (câu hỏi, câu đố và trò chơi nhằm đặc biệt là tác động vào chức năng điều hành và sự chú ý), các hoạt động thể chất (đi bộ và thể dục nhịp điệu), hoặc hồi tưởng cho thấy sự cải thiện về MMSE nhưng với một số hạn chế.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Tập luyện nhận thức có thể áp dụng cho người lớn tuổi có chức năng nhận thức bình thường để cải thiện chức năng nhận thức nhưng không thay đổi tỉ lệ mắc suy giảm nhận thức và sa sút trí tuệ.	Mức độ I	B
Tập luyện nhận thức có thể áp dụng trên người bệnh suy giảm nhận thức nhẹ để cải thiện chức năng nhận thức	Mức độ III	C

3. Học vấn

Trình độ học vấn cao giúp giảm nguy cơ mắc sa sút trí tuệ, hoặc ít nhất là khởi phát muộn hơn các triệu chứng liên quan đến gánh nặng bệnh tật [14], [53], [49]. Học vấn cao thì dự trữ nhận thức cao hơn giúp giảm tác động của bệnh lý thoái hóa lên chức năng nhận thức, thay vì mang lại tác dụng bảo vệ chống lại sự tích tụ amyloid hoặc các thay đổi các bệnh học khác [40], [47].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Trình độ học vấn cao giúp giảm nguy cơ mắc sa sút trí tuệ	Mức độ I	A

4. Kiểm soát yếu tố nguy cơ mạch máu (Tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu)

4.1. Tăng huyết áp.

Tăng huyết áp ở tuổi trung niên kéo dài có liên quan đến tăng nguy cơ mắc SSTT ở giai đoạn cuối đời. Nghiên cứu đoàn hệ Framingham gồm 1440 người, ctăng ó huyết áp tâm thu (≥ 140 mm Hg ở tuổi trung niên; tuổi trung bình 55 tuổi) có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh sa sút trí tuệ (HR 1.6, 95% CI 1.1–2.4) trong suốt 18 năm sau đó[34].

Nghiên cứu đoàn hệ tại Anh trên 8639 công chức ghi nhận huyết áp tâm thu từ 130 mm Hg trở lên ở độ tuổi 50 chứ không phải độ tuổi 60 hoặc 70 có liên quan nguy cơ mắc sa sút trí tuệ cao hơn (1.4, 1.1–1.7)[1]. Ở những đối tượng có huyết áp tâm thu từ 130 mm Hg trở lên trong độ tuổi trung bình 45 đến 61 tuổi, nguy cơ sa sút trí tuệ là tăng ngay cả khi không mắc bệnh tim mạch so với những người không bị tăng huyết áp (1.3, 1.0–1.7).

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Kiểm soát huyết áp giúp người bệnh THA giảm nguy cơ suy giảm nhận thức và/hoặc sa sút trí tuệ	Mức độ II	A

4.2 Đái tháo đường

Mắc đái tháo đường ở tuổi cao niên có liên quan đến tăng nguy cơ mắc sa sút trí tuệ [69], [71], [45]. Cho đến nay cơ chế thì chưa rõ, tuy nhiên, kiểm soát đường huyết kém có liên quan đến việc giảm chức năng nhận thức và làm suy giảm nhận thức diễn tiến nhanh hơn [64]. Ngoài ra, tổn thương các cơ quan đích do đái tháo đường như thận, võng mạc, bệnh mạch vành, nghe kém đều làm tăng nguy cơ mắc sa sút trí tuệ [7] [16].

Trong một phân tích tổng hợp hơn 2,3 triệu người bệnh mắc đái tháo đường type 2 từ 14 nghiên cứu đoàn hệ có 102.174 người mắc SSTT, bệnh đái tháo đường có liên quan

đến sự gia tăng nguy cơ mắc bất kỳ loại SSTT nào (RR 1.6, 95% CI 1.5–1.8 đối với phụ nữ và 1.6, 1.4–1.8 dành cho nam)[11].

Một đánh giá của Cochrane đã báo cáo chuyên sâu so với các thử nghiệm kiểm soát bệnh tiểu đường tiêu chuẩn với thời gian theo dõi 5 năm (n=11 140), cho thấy không có tác động lên suy giảm nhận thức (1.0, 95% CI 0.9–1.1) hoặc mất trí nhớ (1.3, 0.9–1.9) [4].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Đái tháo đường làm tăng nguy cơ mắc sa sút trí tuệ	Mức độ II	A
Kiểm soát đường huyết tích cực không làm giảm tình trạng suy giảm nhận thức hay sa sút trí tuệ so với kiểm soát đường huyết tiêu chuẩn.	Mức độ I	A

4.3. Rối loạn lipid máu:

Nồng độ cholesterol trong máu có thể liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc SSTT đã được giới thiệu vào giữa những năm 1970 [48]. Kể từ đó, một số nghiên cứu dịch tễ học đã chứng tỏ mối quan hệ chặt chẽ giữa cao mức cholesterol huyết thanh và khởi phát của bệnh AD/sa sút trí tuệ [25], [51],[61] nhưng kết quả không nhất quán, với các nghiên cứu khác cho thấy không có hoặc có mối tương quan nghịch [32], [35].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Kiểm soát rối loạn lipid máu ở tuổi trung niên có thể làm giảm nguy cơ suy giảm nhận thức và/hoặc sa sút trí tuệ	Mức độ II	C

5. Giảm thính lực

Phân tích gộp trên các đối tượng có chức năng nhận thức bình thường và những người bị mất thính lực ở ngưỡng 25 dB theo định nghĩa của WHO, chúng tôi ghi nhận khả năng mắc SSTT trong nhóm dân số này là RR là 1.9 khi theo dõi trong 9–17 năm [27].

Một phân tích gộp tiếp theo sử dụng ba nghiên cứu tiền cứu tương tự để đo thính giác bằng cách sử dụng phép đo thính lực ngay từ lúc ban đầu, nhận thấy sự gia tăng nguy cơ mắc SSTT (OR 1.33, 95% CI 1.0–1.6) khi thính lực giảm mỗi 10 dB [29].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Giảm thính lực là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ mắc sa sút trí tuệ	Mức độ I	A

6. Trầm cảm

Năm 2014, một phân tích gộp trên 32 nghiên cứu xem ảnh hưởng của trầm cảm đến nguy cơ mắc bệnh SSTT. Cỡ mẫu 62568 người tham gia nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình là 5 năm (từ 2 đến 17). Tổng quan cho thấy sự hiện diện của trầm cảm làm tăng gấp đôi nguy cơ mắc SSTT (mức độ hiệu quả gộp = 1.97, KTC 95%: 1.67–2.32) (Prince và cộng sự, 2014) [71].

Một nghiên cứu đoàn hệ trong 14 năm trên 4922 nam giới có chức năng nhận thức bình thường ở độ tuổi 71–89, nhận thấy trầm cảm làm tăng gấp 1.5 lần (KTC 95% 1.2–2.0) khả năng mắc SSTT, tỉ lệ này được tính trong vòng 5 năm từ khi được chẩn đoán trầm cảm [24]

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Trầm cảm là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ mắc sa sút trí tuệ	Mức độ I	A

7. Tương tác xã hội

Một phân tích gộp trên 812047 người trên toàn thế giới cho thấy nguy cơ sa sút trí tuệ tăng cao ở người độc thân suốt đời (RR 1.4, CI 95% 1.1–1.9) và người góa bụa (1.2, 1.0–1.4), so với những người đã kết hôn và mỗi liên hệ này là hằng định trong các bối cảnh văn hóa xã hội khác nhau [52].

Một phân tích gộp của 51 nghiên cứu đoàn hệ về mối tương quan giữa sự cô lập trong xã hội và nhận thức trên 102035 người tham gia ở độ tuổi từ 50 trở lên và theo dõi trong 2–21 năm [15]. Người có mức độ tương tác xã hội cao (được đo thông qua một hoặc cả hai hoạt động xã hội và mạng xã hội) sẽ có chức năng nhận thức tốt hơn ở giai đoạn lão niên ($r=0.05$, CI 95%: 0.04–0.065) và không có sự khác biệt theo giới tính hoặc khoảng thời gian theo dõi

Một phân tích tổng hợp khác cho thấy rằng trong các nghiên cứu dài hạn (≥ 10 năm), sự tương tác xã hội tốt có tác dụng bảo vệ ở mức trung bình ($n=8876$, RR=0.9, 95% CI 0.8–1.0); nhưng sự cô đơn không liên quan đến nguy cơ mắc SSTT [42].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Tăng tương tác xã hội làm giảm nguy cơ mắc sa sút trí tuệ	Mức độ I	A

8. Dinh dưỡng

Chế độ ăn Địa Trung Hải được nghiên cứu rộng rãi nhất như cách tiếp cận chế độ dinh dưỡng tốt cho sức khỏe chế cũng cho thấy có liên quan đến chức năng nhận thức. Một số phân tích gộp từ các nghiên cứu quan sát đã kết luận rằng tuân thủ nghiêm ngặt chế độ ăn Địa Trung Hải làm giảm nguy cơ MCI và AD, nhưng tuân thủ ở mức độ vừa thì không [50], [63]. Ngoài ra, trong số những người tham gia nghiên cứu có nhận thức bình thường, sự tuân thủ tốt chế độ ăn Địa Trung Hải giúp cải thiện trí nhớ tình tiết và chức năng nhận thức chung [28].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Chế độ ăn Địa Trung Hải được khuyến dùng cho người lớn tuổi có chức năng nhận thức bình thường và suy giảm nhận thức nhẹ để làm giảm nguy cơ mắc SSTT	Mức độ I	A

9. Hút thuốc lá.

Những người hút thuốc có nguy cơ mắc SSTT cao hơn những người không hút thuốc [27] và có nguy cơ tử vong sớm hơn trước độ tuổi mà họ có thể mắc SSTT [10], [13]. Ngừng hút thuốc, ngay cả khi lớn tuổi, làm giảm nguy cơ này. Giữa 50.000 đàn ông trên 60 tuổi ngừng hút thuốc hơn 4 năm, so với nhóm tiếp tục hút thuốc, giảm đáng kể nguy cơ sa sút trí tuệ trong 8 năm tiếp theo (HR 0.9; KTC 95% 0.7–1.0)[12]

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ mắc Sa sút trí tuệ	Mức độ II	A

10. Chấn thương đầu

Nguy cơ tương đối mắc SSTT cho tất cả các nguyên nhân gây chấn thương đầu nặng là 1.84 (KTC 95% 1.54–2.20) mặc dù có sự không đồng nhất trong ước tính của từng nghiên cứu cụ thể, có thể là do các quần thể khác nhau. Chúng tôi đã sử dụng tỷ lệ mắc TBI (traumatic brain injury- chấn thương đầu) trong dân số người trưởng thành là 12.1% từ một phân tích tổng hợp để tính toán PAF(population attributable fraction, phần trăm quy trách của yếu tố trong dân số). Giá trị PAF có hiệu chỉnh là 3.4 [18].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Chấn thương đầu làm tăng nguy cơ mắc Sa sút trí tuệ	Mức độ II	A

11. Uống rượu

Phân tích gộp từ 45 nghiên cứu uống rượu ở mức ít đến trung bình làm giảm nguy cơ mắc SSTT so với việc không uống rượu (RR 0.7; KTC 95% 0.6–0.91)[21]. Uống ít hơn 21 đơn vị rượu/ tuần (1 đơn vị rượu = 10 mL hoặc 8 g rượu nguyên chất) có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh SSTT[26], [43].

Uống rượu hơn 21 đơn vị/tuần và kiên cử lâu dài đều làm tăng khả năng mắc SSTT lên 17% (KTC 95% 4–32 và 13–23 tương ứng) tăng tỷ lệ sa sút trí tuệ so với nhóm uống ít hơn 14 đơn vị. Uống hơn 14 đơn vị rượu/ tuần cũng liên quan đến teo hồi hải mã bên phải trên MRI [57].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Lạm dụng rượu và uống nhiều hơn hơn 21 đơn vị/ tuần làm tăng nguy cơ mắc SSTT	Mức độ II	A

Tài liệu tham khảo

1. Abell JG, Kivimäki M et al. (2018), "Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension", *Eur Heart J*, 39 (33), pp. 3119-3125.
2. Annweiler C, Schott AM et al. (2010), "Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study", *Neurology*, 74 (1), pp. 27-32.
3. Annweiler C, Schott AM et al. (2010), "Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study", *Neurology*, 75 (20), pp. 1810-1816.
4. Areosa Sastre A, Vernooij RW et al. (2017), "Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia", *Cochrane Database Syst Rev*, 6 (6), pp. Cd003804.
5. Balk E, Chung M et al. (2006), "B vitamins and berries and age-related neurodegenerative disorders", *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, (134), pp. 1-161.
6. Beck SM, Ruge H et al. (2016), "Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on cognitive control functions, mental activity of the prefrontal cortex and stress reactivity in elderly adults with subjective memory impairment - a randomized double-blind placebo-controlled trial", *Hum Psychopharmacol*, 31 (3), pp. 227-242.
7. Bruce DG, Davis WA et al. (2014), "Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study", *J Alzheimers Dis*, 42 Suppl 3 pp. S63-70.
8. Buell JS, Dawson-Hughes B et al. (2010), "25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services", *Neurology*, 74 (1), pp. 18-26.
9. Butler M, McCreedy E et al. (2018), "Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review", *Ann Intern Med*, 168 (1), pp. 63-68.
10. Chang CC, Zhao Y et al. (2012), "Smoking, death, and Alzheimer disease: a case of competing risks", *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 26 (4), pp. 300-306.
11. Chatterjee S, Peters SA et al. (2016), "Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia", *Diabetes Care*, 39 (2), pp. 300-307.
12. Choi D, Choi S et al. (2018), "Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study", *Ann Clin Transl Neurol*, 5 (10), pp. 1192-1199.

13. Debanne SM, Bielefeld RA et al. (2007), "Alzheimer's disease and smoking: bias in cohort studies", *J Alzheimers Dis*, 11 (3), pp. 313-321.
14. Evans DA, Hebert LE et al. (1997), "Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons", *Arch Neurol*, 54 (11), pp. 1399-1405.
15. Evans IEM, Martyr A et al. (2019), "Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Alzheimers Dis*, 70 (s1), pp. S119-S144.
16. Exalto LG, Biessels GJ et al. (2013), "Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study", *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1 (3), pp. 183-190.
17. Frei B (1994), "Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action", *Am J Med*, 97 (3a), pp. 5S-13S; discussion 22S-28S.
18. Frost RB, Farrer TJ et al. (2013), "Prevalence of traumatic brain injury in the general adult population: a meta-analysis", *Neuroepidemiology*, 40 (3), pp. 154-159.
19. Gavrilova SI, Preuss UW et al. (2014), "Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial", *Int J Geriatr Psychiatry*, 29 (10), pp. 1087-1095.
20. Hersi M, Irvine B et al. (2017), "Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence", *Neurotoxicology*, 61 pp. 143-187.
21. Ilomaki J, Jokanovic N et al. (2015), "Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews", *Curr Clin Pharmacol*, 10 (3), pp. 204-212.
22. Kandiah N, Chan YF et al. (2021), "Strategies for the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761(®), in the treatment and management of mild cognitive impairment in Asia: Expert consensus", *CNS Neurosci Ther*, 27 (2), pp. 149-162.
23. Kane RL, Butler M et al. (2017), "AHRQ Comparative Effectiveness Reviews", *Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia*, Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD), Volum, pp.
24. Kelly ME, Duff H et al. (2017), "The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review", *Syst Rev*, 6 (1), pp. 259.
25. Kivipelto M, Helkala EL et al. (2002), "Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease", *Ann Intern Med*, 137 (3), pp. 149-155.
26. Koch M, Fitzpatrick AL et al. (2019), "Alcohol Consumption and Risk of Dementia and Cognitive Decline Among Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment", *JAMA Netw Open*, 2 (9), pp. e1910319.
27. Livingston G, Sommerlad A et al. (2017), "Dementia prevention, intervention, and care", *Lancet*, 390 (10113), pp. 2673-2734.
28. Loughrey DG, Lavecchia S et al. (2017), "The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Adv Nutr*, 8 (4), pp. 571-586.
29. Loughrey DG, Kelly ME et al. (2018), "Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis", *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 144 (2), pp. 115-126.
30. Luchsinger JA, Tang MX et al. (2007), "Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly", *Arch Neurol*, 64 (1), pp. 86-92.
31. Lyketsos CG, Breitner JC et al. (2007), "Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial", *Neurology*, 68 (21), pp. 1800-1808.
32. Mainous AG, 3rd, Eschenbach SL et al. (2005), "Cholesterol, transferrin saturation, and the development of dementia and Alzheimer's disease: results from an 18-year population-based cohort", *Fam Med*, 37 (1), pp. 36-42.

33. Martin BK, Szekely C et al. (2008), "Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib", *Arch Neurol*, 65 (7), pp. 896-905.
34. McGrath ER, Beiser AS et al. (2017), "Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia", *Neurology*, 89 (24), pp. 2447-2454.
35. Mielke MM, Zandi PP et al. (2005), "High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia", *Neurology*, 64 (10), pp. 1689-1695.
36. Morris MC, Evans DA et al. (2004), "Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (8), pp. 1093-1099.
37. Morris MC, Evans DA et al. (2006), "Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease", *J Alzheimers Dis*, 9 (4), pp. 435-443.
38. Nagamatsu LS, Handy TC et al. (2012), "Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment", *Arch Intern Med*, 172 (8), pp. 666-668.
39. Nakatsuka M, Nakamura K et al. (2015), "A Cluster Randomized Controlled Trial of Nonpharmacological Interventions for Old-Old Subjects with a Clinical Dementia Rating of 0.5: The Kurihara Project", *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 5 (2), pp. 221-232.
40. Ngandu T, von Strauss E et al. (2007), "Education and dementia: what lies behind the association?", *Neurology*, 69 (14), pp. 1442-1450.
41. Ngandu T, Lehtisalo J et al. (2015), "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*, 385 (9984), pp. 2255-2263.
42. Penninkilampi R, Casey AN et al. (2018), "The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Alzheimers Dis*, 66 (4), pp. 1619-1633.
43. Piumatti G, Moore SC et al. (2018), "The relationship between alcohol use and long-term cognitive decline in middle and late life: a longitudinal analysis using UK Biobank", *J Public Health (Oxf)*, 40 (2), pp. 304-311.
44. Praticò D, Clark CM et al. (2002), "Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease", *Arch Neurol*, 59 (6), pp. 972-976.
45. Profenno LA, Porsteinsson AP et al. (2010), "Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders", *Biol Psychiatry*, 67 (6), pp. 505-512.
46. Ravaglia G, Forti P et al. (2005), "Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease", *Am J Clin Nutr*, 82 (3), pp. 636-643.
47. Rentz DM, Locascio JJ et al. (2010), "Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging", *Ann Neurol*, 67 (3), pp. 353-364.
48. Richardson WS, Glasziou P et al. (2000), "A new arrival: evidence about differential diagnosis", *ACP J Club*, 133 (3), pp. A11-12.
49. Roe CM, Xiong C et al. (2007), "Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis", *Neurology*, 68 (3), pp. 223-228.
50. Singh B, Parsaik AK et al. (2014), "Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis", *J Alzheimers Dis*, 39 (2), pp. 271-282.
51. Solomon A, Kåreholt I et al. (2007), "Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study", *Neurology*, 68 (10), pp. 751-756.
52. Sommerlad A, Ruegger J et al. (2018), "Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89 (3), pp. 231-238.
53. Stern Y, Gurland B et al. (1994), "Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease", *JAMA*, 271 (13), pp. 1004-1010.
54. Ströhle A, Schmidt DK et al. (2015), "Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials", *Am J Geriatr Psychiatry*, 23 (12), pp. 1234-1249.
55. Stuss DT, Robertson IH et al. (2007), "Cognitive rehabilitation in the elderly: a randomized trial to evaluate a new protocol", *J Int Neuropsychol Soc*, 13 (1), pp. 120-131.

56. Suzuki T, Shimada H et al. (2013), "A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment", *PLoS One*, 8 (4), pp. e61483.
57. Topiwala A, Allan CL et al. (2017), "Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study", *BMJ*, 357 pp. j2353.
58. Tsolaki M, Kounti F et al. (2011), "Effectiveness of nonpharmacological approaches in patients with mild cognitive impairment", *Neurodegener Dis*, 8 (3), pp. 138-145.
59. Unverzagt FW, Guey LT et al. (2012), "ACTIVE cognitive training and rates of incident dementia", *J Int Neuropsychol Soc*, 18 (4), pp. 669-677.
60. Wang HX, Wahlin A et al. (2001), "Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease", *Neurology*, 56 (9), pp. 1188-1194.
61. Whitmer RA, Sidney S et al. (2005), "Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life", *Neurology*, 64 (2), pp. 277-281.
62. Willis SL, Tennstedt SL et al. (2006), "Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults", *JAMA*, 296 (23), pp. 2805-2814.
63. Wu L, Sun D (2017), "Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies", *Sci Rep*, 7 pp. 41317.
64. Yaffe K, Falvey C et al. (2012), "Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia", *Arch Neurol*, 69 (9), pp. 1170-1175.
65. Zotcheva E, Bergh S et al. (2018), "Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study", *J Alzheimers Dis*, 66 (2), pp. 825-833.
66. Zhao MX, Dong ZH et al. (2012), "[Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial]", *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, 10 (6), pp. 628-634.
67. Grass-Kapanke B (2011), "Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI)", *Neuroscience & Medicine*, 02 pp. 48-56.
68. Kivimäki M, Singh-Manoux A et al. (2019), "Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis", *BMJ*, 365 pp. l1495.
69. Luchsinger J (2010), "Diabetes, Related Conditions, and Dementia", *Journal of the neurological sciences*, 299 pp. 35-38.
70. Morris MC, Evans DA et al. (2002), "Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study", *JAMA*, 287 (24), pp. 3230-3237.
71. Prince M, Albanese E et al. (2014), *World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. An Analysis of Protective and Modifiable Factors*, pp.
72. Russ TC, Morling JR (2012), "Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), pp.
73. Troyer A (2001), "Improving Memory Knowledge, Satisfaction, and Functioning Via an Education and Intervention Program for Older Adults", *Aging Neuropsychology and Cognition - AGING NEUROPSYCHOL COGN*, 8 pp. 256-268.

PHẦN 6

**ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM NHẬN THỨC
TRONG BỆNH ALZHEIMER VÀ
SA SÚT TRÍ TUỆ THỂ LEWY:
Thuốc và các can thiệp khác**

Phần 6.1

Điều trị suy giảm nhận thức trong 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 hơn [1].

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 tác giả 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 chúng [4].

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, các nghiên cứu đã thấy có sự cải thiện các triệu chứng về nhận thức tốt hơn [68] và tác dụng phụ không đáng kể [69] 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 được FDA chấp thuận để sử dụng điều trị triệu chứng trong bệnh Alzheimer từ giai đoạn trung bình đến nặng [70].

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 dùng 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 đương [7].

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 trong 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: - Donepezil và Galantamine - Rivastigmine	Mức độ I Mức độ II	A B
Để 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. Thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine)

Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi của Reiberg kéo dài trong 28 tuần ở 252 người bệnh Alzheimer với điểm MMSE từ 3 đến 14 (trung bình là 8) thấy N-methyl D-aspartate (memantine) giúp cải thiện nhiều lĩnh vực nhận thức trên lâm sàng [71].

Phân tích gộp của Raina thấy rằng N-methyl D-aspartate (memantine) đã có hiệu quả tốt đối với chức năng nhận thức ở người bệnh sau sút trí tuệ/Alzheimer, nhưng cải thiện chưa rõ ràng đối với chất lượng cuộc sống và một số lĩnh vực nhận thức khác [72].

Kết quả phân tích gộp của McShane và Cs đã thấy không có sự khác biệt đáng kể về tác dụng phụ giữa thuốc kháng N-methyl D-aspartate (memantine) so với giả dược [8]. 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.

Nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi của Tario (2004) trong 24 tuần về hiệu quả của N-methyl D-aspartate hoặc giả dược phối hợp với donepezil ở 322 người bệnh mắc sa sút trí tuệ/Alzheimer mức độ từ trung bình đến nặng ghi nhận N-methyl D-aspartate phối hợp với donepezil mang lại kết quả tốt hơn đáng kể so với giả dược phối hợp với donepezil về các chức năng nhận thức, chức năng hoạt động hàng ngày (ADLs) và hành vi [73].

Nghiên cứu gộp của Chen (2017) thấy rằng kết hợp điều trị giữa N-methyl D-aspartate (memantine) và thuốc ức chế men cholinesterase giúp cải thiện hơn về các chức năng nhận thức và về tiên lượng đối với người bệnh Alzheimer giai đoạn tiến triển [74].

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 vừa 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-methyl D-aspartate (memantine) được khuyến cáo sử dụng điều trị triệu chứng ở mức độ nhẹ và trung bình trong bệnh Alzheimer.	Mức độ I	A

Nghiên cứu DOMINO (2012) ở những người bệnh mắc sa sút trí tuệ/Alzheimer ở giai đoạn trung bình đến nặng điều trị bằng donepezil, tác giả Howard và Cs thấy khi dừng donepezil, sau 1 năm thấy có giảm chức năng nhận thức (giảm 1,2-1,9 điểm trên thang điểm MMSE) 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 triệu chứng 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	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; Có thể tăng đến liều cao 23mg/ngày trong giai đoạn nặng.
Galantamine	Viên giải phóng chậm Viên nhộng (8mg, 16mg và 24mg)	8mg 1 lần/ngày sau ăn	Tăng 8mg sau mỗi 4 tuần, tối đa 24mg/ngày	8mg → 16mg → 24mg ba lần/ngày
Rivastigmine	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
(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/ngày	5mg một lần/ngày → 5mg hai lần/ngày → 10mg một lần/ngày 5mg → 10mg → 15mg → 20mg; một lần/ngày

C. Các thuốc được chỉ định trong điều trị theo cơ chế bệnh sinh bệnh Alzheimer

1. Aducanumab

Aducanumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp có vai trò *trung hoà và giảm các mảng beta amyloid* trong não người mắc bệnh Alzheimer. Hiệu quả của aducanumab đã được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng [75]. Mặc dù có hiệu quả giảm rõ rệt đến giảm mức amyloid trong não [76], nhưng hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng qua các **thang** điểm về chức năng nhận thức là không rõ ràng [77].

Hai nghiên cứu lâm sàng pha III là EMERGE [78] và ENGAGE [79] tiến hành trên 1812 người bệnh tuổi từ 50-85 mắc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) do Alzheimer hoặc sa sút trí tuệ nhẹ do bệnh Alzheimer (MMSE >24 điểm, CDR là 0,5 và chụp PET amyloid dương tính) [75], thấy có sự giảm đáng kể beta-amyloid não (được đánh giá qua hình ảnh PET amyloid); tuy nhiên, kết quả thống kê dữ liệu của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược

phẩm Hoa Kỳ (FDA) lại không thấy có mối liên hệ nào giữa việc giảm beta-amyloid trong não và các biểu hiện bệnh trên lâm sàng [77].

Tác dụng phụ chiếm khoảng 40% các người bệnh sa sút trí tuệ/Alzheimer được điều trị bằng aducanumab ở liều cao, đặc biệt ở người mang gen APOE Ɛ4 [80]; trong đó nặng nhất là phù não và chảy máu não. Các tác dụng phụ này có khả năng liên quan đến phản ứng viêm trong não khi kháng thể kháng beta-amyloid kết hợp với các thụ thể Fc (FcR) của các tế bào miễn dịch như microglia và đại thực bào.

Ngày 7/6/2021, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt khẩn cấp aducanumab (Aduhelm®) để điều trị cho các người bệnh Alzheimer ở giai đoạn nhẹ hoặc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) dựa trên hiệu quả khả quan về lâm sàng pha III của một trong hai thử nghiệm quan trọng, trong khi đó các kết quả của thử nghiệm còn lại là âm tính⁸¹. Tuy nhiên, dù có hiệu quả là giảm rõ beta-amyloid trong não, nhưng chưa có bằng chứng thuyết phục của aducanumab về tiến triển lâm sàng và tỷ lệ tác dụng phụ còn cao (40%) nhất là khi dùng liều cao và ở người bệnh mang gen APOE Ɛ4); Việc ở rộng cỡ mẫu nghiên cứu lớn hơn, tiêu chuẩn lựa chọn người bệnh kỹ hơn, đánh giá hiệu quả lâm sàng sâu hơn cũng như đánh giá các nguy cơ gây ra tác dụng phụ nặng khác của aducanumab là rất cần thiết để thuốc này có thể sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới.

2. Lecanemab

Khác với aducanumab có vai trò trung hòa và loại bỏ beta-amyloid bệnh lý khỏi não người bệnh Alzheimer, lecanemab có hoạt động *bằng cách ngăn chặn sự tạo thành các mảng beta-amyloid* trong não. Sau thử nghiệm pha II, với các kết quả đáng khích lệ trên các tiêu chí chính và phụ, tác giả van Dyck và Cs (2023) đã tiến hành nghiên cứu pha III, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi có so sánh với nhóm chứng về hiệu quả của lecanemab trên 898 người bệnh từ 50 đến 90 tuổi, mắc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) và sau sút trí tuệ nhẹ do Alzheimer đã chứng minh có sự giảm đáng kể beta-amyloid (trên chụp cắt lớp phát positron đơn - PET) ở nhóm điều trị lecanemab so với giả dược (OR=59,1; 95% CI, -62,6 đến -55,6); và cũng thấy sự cải thiện rõ về các chức năng nhận thức trên lâm sàng (thời điểm 18 tháng) là 1,21 ở nhóm điều trị lecanemab và 1,66 ở giả dược (OR=0,45; CI 95%, 0,67-0,23; p<0,001); cụ thể, có sự thay đổi có ý nghĩa về các thang điểm ADAS-Cog14 (OR= -1,44 CI 95%, -2,27 đến -0,61; p<0,001), ADCOMS (OR: -0,050; 95% CI, -0,074 đến -0,027; p<0,001) và ADCS-MCI-ADL (OR: 2,0; 95% CI, 1,2 - 2,8; p<0,001). Các tác dụng phụ nghiêm trọng đã được ghi nhận là 14% ở nhóm điều trị lecanemab so với 11% giả dược. Tử vong xảy ra ở 0,7% nhóm lecanemab (so với 0,8% ở nhóm giả dược) không do liên quan đến điều trị [82].

Ngày 6/1/2023, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA), bằng con đường phê duyệt khẩn cấp, cho phép sử dụng lecanemab (Leqembi®) trong điều trị đích (ức chế sự hình thành beta-amyloid trong não) đối với người bệnh mắc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) hoặc sa sút trí tuệ giai đoạn nhẹ do bệnh Alzheimer.

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Nên sử dụng một cách thường qui thuốc aducanumab cho các người bệnh mắc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) hoặc sa sút trí tuệ giai đoạn nhẹ do bệnh Alzheimer	Mức độ II	B

Nên sử dụng một cách thường qui thuốc lecanumab cho các người bệnh mắc suy giảm nhận thức nhẹ (MCI) hoặc sa sút trí tuệ giai đoạn nhẹ do bệnh Alzheimer.	Mức độ II	A
--	-----------	---

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

1. Cerebrolysin

Phân tích gộp (meta-analyse) về hiệu quả của cerebrolysin trên 6 nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi so sánh nhóm chứng, với 810 người bệnh Alzheimer ở giai đoạn nhẹ và vừa, Gauthier và Cs (2015) thấy rằng ở nhóm dùng cerebrolysin có cải thiện chức năng nhận thức, cải thiện thay đổi về lâm sàng chung (global clinical change) và cải thiện hiệu quả chung (global benefit) so với nhóm chứng ở thời điểm 1 tháng và 6 tháng; Nhóm dùng cerebrolysin có tác dụng phụ tương tự như nhóm chứng [83].

Theo Quyết định 2058/QĐ-BYT ngày 14/5/2020 của Bộ Y tế Việt Nam về việc ban hành “*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp*”, thuốc cerebrolysin (liều 10-20ml/ngày) đã được sử dụng điều trị người bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ do mạch, sa sút trí tuệ trong các bệnh khác và suy giảm nhận thức do các rối loạn tâm thần liên quan đến tổn thương và rối loạn chức năng não [84].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc cerebrolysin được khuyến cáo để cải thiện các chức năng nhận thức đối với người bệnh Alzheimer ở giai đoạn nhẹ và vừa	Mức độ II	A

2. 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 được khuyến cáo để dự phòng suy giảm nhận thức trong bệnh Alzheimer	Mức độ I	A

2. Các thuốc Oestrogens

Không như 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 các chức năng 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].

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 tuệ [18].

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 giữa nhóm statin và nhóm giả dược [19]. 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 trị [20].

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 thống nhất rằng axit folic đơn thuần hoặc kết hợp với vitamin B₁₂ có ảnh hưởng đến nhận thức và hoạt động của cuộc sống hàng ngày [21].

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 không có thiếu hụt vitamin B.	Mức độ I	A

8. Chiết xuất Ginkgobiloba EGb761

Kết quả phân tích gộp Cochrane trên 35 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (n = 4247) về quả của chiết xuất Ginkgobiloba EGb761 (120mg-240mg/ngày) đối với chức năng nhận thức, thấy rằng chiết xuất Ginkgobiloba EGb761 có tính an toàn tương đương với giả dược và hiệu quả đối với suy giảm nhận thức trong sa sút trí tuệ còn chưa phù hợp và không thuyết phục [26]. Tác giả Kurt (2004) còn thấy rằng hiệu quả của thuốc này còn thấp hơn so với các thuốc kháng men acetylcholinesterase [27].

Tuy nhiên, trong nghiên cứu theo dõi dọc trong vòng 5 năm, Vellas và Cs (2012) đã thấy rằng chiết xuất Ginkgobiloba EGb761 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 nhớ [28].

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 Ginkgobiloba EGb761, 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 Ginkgobiloba 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 trị [30].

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 Ginkgobiloba EGb761 so với giả dược (OR: -2,86, 95% CI, -3,18 đến -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 thần [31].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Chiết xuất Ginkgobiloba EGb761 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

Tác giả Sano và Cs (1997) qua nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) thấy hiệu quả không nhiều của việc sử dụng vitamin E liều cao (2000IU/ngày) trong việc làm chậm tiến triển bệnh ở người mắc bệnh Alzheimer mức độ nhẹ và trung bình [32].

Miller và Cs (2005) đã ghi nhận một nguy cơ đáng kể đối với tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân với liều vitamin E ≥ 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 trí 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 sa sút trí tuệ/bệnh Alzheimer.	Mức độ I	B

10. Thuốc Prednisolones

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 dược [36].

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 I	B

E. 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. 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 ngày [37].

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 ngày [38].

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 này [41].

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 I	B

2. 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 I	B

3. 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

4. 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

5. 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 chứng [50] 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 các triệu chứng như ảo giác, kích động, lo âu, thờ ơ, khó chịu, hoạt động vận động không ổn định và rối loạn ban đêm) đã cải thiện đáng kể khi sử dụng liệu pháp âm nhạc trong điều trị.

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của tác giả Han (2010) 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 sa sút trí tuệ [52].

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 hơn [53].

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 sau 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

6. Liệu pháp sử dụng hương liệu

Nghiên cứu thực hiện trên 70 người bệnh mắc 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 sử dụng hương liệu có hiệu quả như một liệu pháp bổ trợ trong việc làm giảm các hành vi kích động ở bệnh nhân sa sút trí tuệ/bệnh Alzheimer [54].

Nghiên cứu quan sát trên 28 người bệnh Alzheimer tại Nhật bản sử dụng kết hợp tinh dầu hương thảo và tinh dầu chanh vào buổi sáng và hoa oải hương và tinh dầu 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 gánh nặng đối với 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

F. 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 tuệ [57].

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 này [59].

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 dược [63].

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 olanzapine [64].

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].

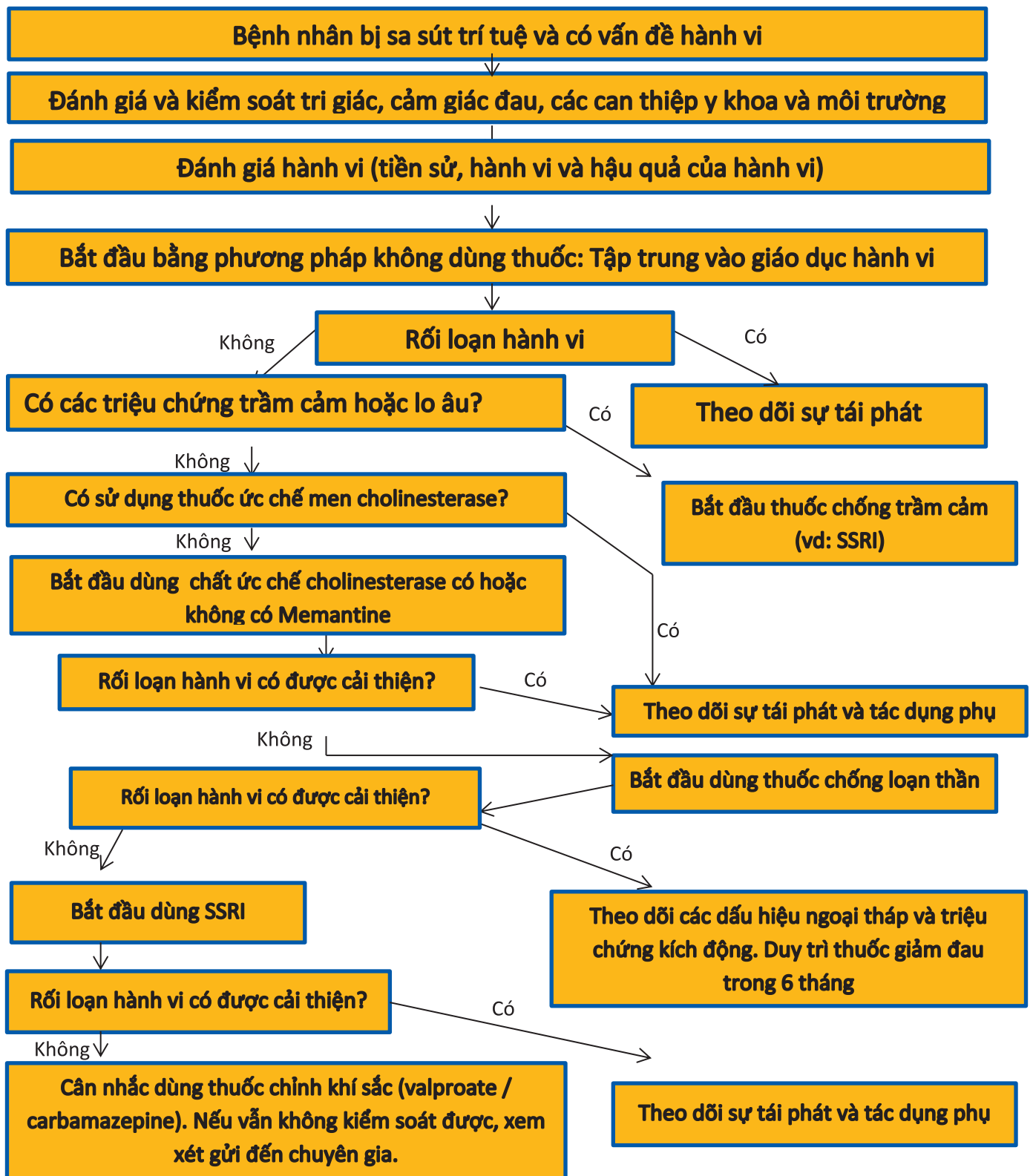
Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Lưu ý đến các tác dụng phụ tiềm tàng và tỷ lệ nguy cơ/lợi ích của thuốc chống loạn thần và cần giải thích cho bệnh nhân và/hoặc người chăm sóc	Mức độ II	B

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, Davis KL, 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, Reyes PF, Shoupe D, 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 with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2002(3): CD003799.112
14. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28; 289(20):2651-62.
15. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer’s disease. Cochrane Database 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 metaanalyses 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, Wang HF, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. 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, alphatocopherol, 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 for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol*. 2003;10(4):215-23.
40. Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer 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 cognitive stimulation 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 Dement*. 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 Dement*. 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, Bruinsma MS, Scholte n RJPM, Vink AC. 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, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. 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.
71. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333.
72. Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148:379]
73. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317]
74. Chen R, Chan PT, Chu H, et al. Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12:e0183586.
75. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA* 2021; 325:1717.
76. McCleery J, Quinn TJ. Aducanumab and the certainty of evidence. *Age Ageing* 2021; 50:1899
77. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces AB plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537:50.
78. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neural* 2020; 19:111.
79. Combined FDA and Biogen briefing document. Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting . November 6, 2020, Silver Spring, MD. Available at <https://www.fda.gov/media/143502/download> (Accessed on September 07, 2021).
80. Aduhelm (aducanumab-avwa injection). US FDA approved product information; Cambridge, MA: Biogen Inc; June 2021. (Available online at <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda>)
81. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. US Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> (Accessed on June 07, 2021)
82. Dyck et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 9-21.
83. Gauthier et al.: Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39:340–355.
84. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số rối loạn tâm thần thường gặp (Ban hành kèm theo Quyết định số 2058/QĐ-BYT, ngày 14 tháng 05 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế).

Phần 6.2

Điều trị suy giảm nhận thức trong Sa sút trí tuệ thể Lewy: thuốc và các can thiệp khác

A. Các thuốc điều trị rối loạn chức năng thần kinh nhận thức trong sa sút trí tuệ thể Lewy

Sa sút trí tuệ thể Lewy thường biểu hiện đa dạng các triệu chứng bao gồm suy giảm nhận thức, ảo giác, ảo tưởng, các triệu chứng trầm cảm, thờ ơ, rối loạn hành vi giấc ngủ REM bất thường và các rối loạn tâm thần và hành vi khác (BPSD), các triệu chứng ngoại tháp và rối loạn thần kinh thực vật [15].

Sa sút trí tuệ thể Lewy có nguy cơ cao về các tác dụng phụ bất lợi do thuốc gây ra, nên các biện pháp can thiệp không dùng thuốc (chăm sóc và môi trường chăm sóc thích hợp) đóng vai trò rất quan trọng. Các thuốc kháng men cholinesterase cũng được sử dụng để điều trị và theo kết quả phân tích gộp từ 17 nghiên cứu lớn cho thấy các thuốc này có hiệu quả cải thiện các chức năng nhận thức và các rối loạn về tâm thần - hành vi trong sa sút trí tuệ thể Lewy [1,2].

Phân tích gộp từ 10 nghiên cứu của Hui-Fu Wang (2014) về hiệu quả của các thuốc ức chế cholinesterase và memantine thấy có hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức so với giả dược ($OR = -0,40$, CI 95%, $-0,77$ đến $-0,03$) và $OR = -0,65$ (CI 95%, $-1,28$ đến $-0,01$); tuy nhiên, các thuốc kháng cholinesterase, không phải memantine, đã giúp cải thiện đáng kể khả năng nhận thức. Ngoài ra, cả hai đều có kết quả an toàn tốt, trừ rivastigmine có tác dụng phụ cao hơn so với giả dược ($OR = 1,19$, CI 95%, $1,04$ đến $1,36$) [14].

1. Donepezil

Matsunaga (2015) thực hiện nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng thấy donepezil đường uống với liều 5 mg và 10 mg đã cải thiện rõ chức năng nhận thức trên thang điểm MMSE và cải thiện các rối loạn tâm thần (NPI-2) [3]. Cải thiện gánh nặng cho người chăm sóc cũng được tìm thấy ở nhóm dùng liều cao donepezil 10 mg. Hơn nữa, Ikeda (2013) thực hiện nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm, trong 52 tuần thấy có cải thiện rõ về chức năng nhận thức và cải thiện các rối loạn về hành vi (theo thang điểm NPI-4) [4]. Sau đó, Mori (2015) đã nghiên cứu kéo dài trong 56 tuần, xác nhận khả năng dung nạp thuốc và cải thiện chức năng nhận thức khi điều trị bằng donepezil liều 5mg và 10mg [5].

Ikeda (2015) thực hiện nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược (pha III) ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy thấy có thiện về thang điểm MMSE ở liều 10mg, nhưng không cải thiện với liều 5mg donepezil [6].

Nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Dubois (2012) đã cho thấy hiệu quả của donepezil đối với chức năng nhận thức đối với ở người mắc bệnh Parkinson (PDD) [7].

2. Rivastigmine

Nghiên cứu ngẫu nhiên của McKeith (2000) về hiệu quả rivastigmine ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy thấy cải thiện không rõ về thang điểm MMSE và kết cục lâm sàng chung, nhưng lại có hiệu quả đối với chức năng tập trung - chú ý [8].

Đối với rối loạn nhận thức trong sa sút trí tuệ của bệnh Parkinson (PDD), nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng của Emre (2004) đã cho thấy hiệu quả cải thiện đáng kể rối loạn chức năng nhận thức khi dùng rivastigmine trong sa sút trí tuệ của bệnh Parkinson (PDD) [9]. Rivastigmine được Liên đoàn Thần kinh học Châu Âu (EFNS) đánh giá bậc I, mức độ A và Viện Hàn lâm Thần kinh Hoa Kỳ (AAN) đánh giá bậc II mức độ B [10].

3. Galantamine

Nghiên cứu nhãn mở của Edwards (2007) trong 24 tuần về galantamine ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy thấy sự cải thiện về biểu hiện lâm sàng chung và các chức năng nhận thức khác dựa trên thang điểm (ADAS-cog) [11].

4. Chất đối kháng thụ thể NMDA (memantine)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có so sánh với giả dược của Aarsland (2009) trong 24 tuần về hiệu quả của memantine ở 72 người bệnh mắc sa sút trí tuệ thể Lewy hoặc mắc sa sút trí tuệ trong bệnh Parkinson (PDD) thấy sự cải thiện về một số lĩnh vực nhận thức [12]. Tuy nhiên, Matsunaga (2015) qua phân tích gộp thấy rằng memantine không có sự cải thiện đáng kể về các rối loạn nhận thức trong sa sút trí tuệ thể Lewy [13].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Điều trị sa sút trí tuệ thể Lewy được chỉ định tùy theo sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng khác nhau. Bao gồm chỉ định dùng thuốc và không dùng thuốc	Mức độ I	A
Các thuốc kháng men acetylcholinesterase (donepezil, galantamine và rivastigmine) được ghi nhận là có hiệu quả đối với các triệu chứng rối loạn nhận thức trong sa sút trí tuệ thể Lewy.	Mức độ I	B
Thuốc N-methyl D-aspartate (memantine) được ghi nhận là có hiệu quả đối với triệu chứng rối loạn nhận thức trong sa sút trí tuệ thể Lewy.	Mức độ II	A

B. Điều trị đối với các triệu chứng rối loạn hành vi-tâm thần, rối loạn hành vi giấc ngủ REM (RBD) trong sa sút trí tuệ thể Lewy

Người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy thường quá nhạy cảm với các thuốc chống loạn thần. Do đó, các biện pháp can thiệp không dùng thuốc nên được ưu tiên hơn so với liệu pháp dùng thuốc để điều trị các rối loạn hành vi - tâm thần. Thuốc donepezil được chỉ định điều trị suy giảm nhận thức trong sa sút trí tuệ thể Lewy, cũng có thể có hiệu quả đối với các triệu chứng rối loạn hành vi - tâm thần trong sa sút trí tuệ thể Lewy [16].

Ngoài ra, Emre (2010) thực hiện nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, so sánh nhóm chứng thấy memantine có hiệu quả đối với các rối loạn hành vi tâm thần ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy (hoang tưởng, ảo giác, rối loạn hành vi ban đêm và hành vi ăn uống [17].

Cần thận trọng khi sử dụng các thuốc chống loạn thần để điều trị rối loạn hành vi-tâm thần trong sa sút trí tuệ thể Lewy [18].

Thuốc haloperidol chống chỉ định đối với bệnh Parkinson và về nguyên tắc không nên dùng ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy.

Các thuốc chống loạn thần không điển hình như quetiapine và aripiprazole là an toàn do có tác dụng phụ nhẹ trên hệ thống ngoại tháp [18], nhưng có ít bằng chứng về nghiên cứu khẳng định. Khi sử dụng các loại thuốc này, cần sử dụng liều lượng tối thiểu và luôn chú ý đến việc xảy ra các tác dụng ngoại ý.

Thuốc clonazepam đã được báo cáo là có hiệu quả trong điều trị rối loạn hành vi giấc ngủ REM (RBD). Có rất ít các nghiên cứu về hiệu quả của clonazepam điều trị mất ngủ trong sa sút trí tuệ thể Lewy. Nghiên cứu báo cáo từng trường hợp đã thấy rằng donepezil có hiệu quả khi không có chỉ định dùng clonazepam do tác dụng phụ [19].

Các biện pháp can thiệp không dùng thuốc như chọn phương thức chăm sóc phù hợp và cải thiện môi trường sống rất quan trọng trong điều trị sa sút trí tuệ thể Lewy. Tuy nhiên, các biện pháp can thiệp không dùng thuốc có thể có hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng rối loạn nhận thức, rối loạn hành vi-tâm thần và chức năng hoạt động hàng ngày ở người bệnh mắc sa sút trí tuệ thể Lewy, nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào chứng minh điều này.

Kết quả của một phân tích gộp cho thấy rằng việc đưa ra lời khuyên về cách chăm sóc cho người chăm sóc để đạt được các kỹ năng quản lý căng thẳng có hiệu quả để giảm các triệu chứng rối loạn hành vi tâm thần nói chung [20] và những phương pháp này cũng có thể hữu ích cho người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy.

Đã có các nghiên cứu về tập phục hồi dáng đi rất có hữu hiệu như một biện pháp can thiệp không dùng thuốc đối với các trường hợp nguy cơ ngã và rối loạn dáng đi ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, nhưng có rất ít bằng chứng về DLB [21].

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Thuốc haloperidol không sử dụng đối với loạn thần trong bệnh Parkinson và không sử dụng ở người bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy	Mức độ I	A
Clonazepam được chỉ định đối với rối loạn hành vi giấc ngủ REM. Thuốc donepezil có thể được sử dụng khi có chống chỉ định đối với clonazepam	Mức độ II	C
Các thuốc chống loạn thần không điển hình được chỉ định điều trị các triệu chứng rối loạn hành vi-tâm thần trong sa sút trí tuệ thể Lewy; Cần phải xem xét đầy đủ về tính an toàn của thuốc khi điều trị.	Mức độ II	C
Nên sử dụng biện pháp can thiệp không dùng thuốc để cải thiện chức năng nhận thức, rối loạn hành vi-tâm thần và chức năng hoạt động hàng ngày ở người bệnh mắc sa sút trí tuệ thể Lewy		GPP

Tài liệu tham khảo

1. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(2): 135-143.
2. Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, Iwata N. Cholinesterase inhibitors for Lewy body disorders: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015; 28:19(2).
3. Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Donepezil-DLB Study Investigators. *Ann Neurol*. 2012; 72(1): 41-52.
4. Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al.; Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 36(3-4): 229-241.
5. Mori E, Ikeda M, Nagai R, et al. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015; 7(1): 5.
6. Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015; 7(1): 4.
7. Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*. 2012; 27(10): 1230-1238.
8. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000; 356(9247): 2031-2036.
9. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24): 2509-2518.
10. Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(10): 1581-1587.
11. Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(6): 401-405.
12. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7): 613-618.
13. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015; 23(4): 373-383.
14. Hui-Fu Wang et al. *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2014, Volume 86, Issue 2
15. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
16. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012; 72(1):41-52.
17. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9(10): 969-977.
18. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
19. Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil: a report of three cases. *Neurology*. 2000; 55(6): 870-871.
20. Ballard C, Aarsland D, Francis P, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013; 30(8): 603-611.
21. Kudo Y, Imamura T, Sato A, et al. Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: walking with visuocognitive impairment may cause a fall. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27(2): 139-146.

PHẦN 7

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

Sa sút trí tuệ mạch máu

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 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 CS [4] 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)

- Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) năm 2021 của Battle CE và CS [26] đã đưa vào phân tích 8 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với tổng số 4372 BN SSTT mạch

máu và suy giảm nhận thức mạch máu khác. Trong đó có 3 nghiên cứu dùng donepezil liều 5-10 mg (n=2193), 3 nghiên cứu dùng rivastigmine với liều 3-12mg (n=800), và 2 nghiên cứu dùng galatamine liều 16-24mg (n=1380). Kết quả phân tích ghi nhận nhóm donepezil 10mg có hiệu quả trong cải thiện chức năng nhận thức (với Mean Difference -2.21 ADAS-Cog points, 95% CI 3.07 to -1.35) và tác dụng phụ cao hơn so với giả dược (OR 1.95, 95% CI 1.20 to 3.15). Nhóm donepezil 5mg có tác dụng phụ thấp và tác dụng cải thiện nhận thức thấp hơn nhóm donepezil 10mg. (Bảng chứng mức độ I)

Khuyến cáo	Bảng 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. Liều donepezil khởi đầu 5mg có tác dụng phụ thấp, liều điều trị đạt hiệu quả cải thiện nhận thức với tác dụng phụ chấp nhận là 10mg.	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). (Bảng 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. (Bảng chứng mức độ I)
- Một nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) của Birks và CS năm 2013 [7] 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. (Bảng chứng mức độ I)
- Nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis) năm 2021 của Battle CE và CS [26] đã đưa vào phân tích 8 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với tổng số 4372 BN SSTT mạch máu và suy giảm nhận thức mạch máu khác. Trong đó có 3 nghiên cứu dùng donepezil liều 5-10 mg (n=2193), 3 nghiên cứu dùng rivastigmine với liều 3-12mg (n=800), và 2 nghiên cứu dùng galatamine liều 16-24mg (n=1380). Kết quả phân tích ghi nhận nhóm galantamine 16 to 24 mg có thể có hiệu quả trong cải thiện chức năng nhận thức (với Mean Difference -2.01 ADAS-Cog point, 95%CI -3.18 to -0.85). Tác dụng phụ hơi cao hơn khi so với giả dược (OR 1.57, 95% CI 1.02 to 2.43). (Bảng 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 trong điều trị SSTT hỗn hợp (SSTT mạch máu đi kèm bệnh Alzheimer) mức độ nhẹ đến trung bình. Đối với SSTT mạch máu đơn thuần, galantamine có thể có hiệu quả trong cải thiện chức năng nhận thức. Liều galantamine mỗi ngày khởi đầu 8mg, duy trì để đạt hiệu quả là 16-24mg.	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 2012 [8] 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 2009 [10] và năm 2019 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. (Bằng chứng mức độ I)

Khuyến cáo	Bằng chứng	Hạng
Memantine có hiệu quả lâm sàng không đáng kể trong cải thiện chức năng nhận thức của SSTT mạch máu.	Mức độ I,II	A

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

Các nhóm thuốc tăng trưởng thần kinh như piracetam, vinpocetine, choline alfoscerate, ginkgobiloba EGb761, cerebrolysin, cytoflavin 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. (Bằng 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 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. (Bằng chứng mức độ II)

Nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng và nhãn mở của Zhang W và CS (2016) [27] trên 610 BN nhồi máu não cấp được chia thành 2 nhóm: nhóm vinpocetine (469BN) và nhóm chứng (141BN). BN được dùng vinpocetine tiêm tĩnh mạch 30mg trong vòng 7 ngày sau đột quỵ. Kết quả phân tích ghi nhận nhóm vinpocetine cải thiện điểm MMSE đáng kể so với nhóm chứng sau 90 ngày (27.42 so với 25.59; $P = 0.008$). Do nghiên cứu dự trên nền tảng nhãn mở (không mù) nên mức độ bằng chứng chưa cao. (Bằng chứng mức độ II)

- *Choline alfoscerate*:

Nghiên cứu phân tích gộp của Sagaro GG và CS (2023) [28] đưa vào phân tích 8 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) giữa choline alfoscerate đơn thuần hoặc kết hợp với donepezil với giả dược cho nhóm BN suy giảm nhận thức do bệnh Alzheimer, bệnh lý mạch máu não và nhóm BN trầm cảm. Thang đánh giá chức năng nhận thức, hoạt động sống và hành vi tâm thần dùng trong các nghiên cứu là MMSE, MoCA, ADAS-Cog, ADL (BADL), IADL và NPI. Kết quả phân tích ghi nhận choline alfoscerate cải thiện chức năng nhận thức trên BN bệnh Alzheimer và SSTT do bệnh lý mạch máu nhỏ. Nghiên cứu cũng ghi nhận kết hợp choline alfoscerate với donepezil cải thiện chức năng nhận thức, hoạt động sống nâng cao và các rối loạn hành vi tâm thần của SSTT do bệnh Alzheimer và bệnh lý mạch máu não. (Bằng 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 nhức 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 II).

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 Gingkobiloba 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 Gingkobiloba 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)

- *Cytoflavin*:

Nghiên cứu có phân nhóm đối chứng của Sazonov IE và CS (2017) [29] trên 86 BN đột quỵ nhồi máu não cấp, đánh giá tác dụng của cytoflavin 10ml và 20ml/ngày kết hợp với điều trị tiêu chuẩn trong giai đoạn cấp so với điều trị đột quỵ tiêu chuẩn đơn thuần. Kết quả ghi nhận cytoflavin 20ml/ngày thúc đẩy cải thiện khiếm khuyết thần kinh và hoạt động sống độc lập hàng ngày (đánh giá trên thang NIHSS, Rankin, Barthel và Rivermead mobility index) trên BN đột quỵ cấp (Bảng chứng mức độ III).

Nghiên cứu có phân nhóm đối chứng của Poltavskaya TS và CS (2021) [30] trên 100 BN đột quỵ nhồi máu não, đánh giá tác dụng điều trị của cytoflavin 20ml/ngày trong giai đoạn phục hồi sau đột quỵ. Kết quả đánh giá sau điều trị 14 ngày ghi nhận cytoflavin góp phần cải thiện khiếm khuyết thần kinh và phục hồi chức năng nhận thức trên BN sau đột quỵ nhồi

máu não khi so với nhóm chứng (đánh giá trên thang NIHSS và MMSE) (Bảng chứng mức độ III).

Nghiên cứu tiền cứu có đối chứng của Silina EV và CS (2020) [31] trên 151 BN xuất huyết não. 48% BN được sử dụng cytoflavon 20ml/ngày vòng 72 giờ sau xuất huyết não so với nhóm chứng còn lại. Kết quả ghi nhận cytoflavin góp phần ổn định các chỉ số cận lâm sàng, cải thiện kết quả điều trị (thang NIHSS) và giảm tỉ lệ tử vong trong bệnh viện trên các BN xuất huyết não. (Bảng chứng mức độ III)

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 BN đột quỵ nhồi máu não cấp, vinpocetine có tác động cải thiện chức năng nhận thức và hoạt động sống sau 90 ngày. Trên SSTT mạch máu và thoái hóa mức độ nhẹ đến trung bình, vinpocetine có tác động cải thiện chức năng nhận thức và ấn tượng chung.	Mức độ II	B
Trên SSTT do bệnh lý mạch máu não, do bệnh Alzheimer hoặc SSTT hỗn hợp (AD + mạch máu), choline alfoscerate đơn thuần hoặc kết hợp với donepezil có hiệu quả cải thiện chức năng nhận thức, hoạt động sống nâng cao và hành vi tâm thần.	Mức độ 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
Trên BN đột quỵ (nhồi máu não và xuất huyết não), cytoflavin có tác động thúc đẩy cải thiện tiên lượng sống còn, chức năng nhận thức và hoạt động sống sau giai đoạn cấp.	Mức độ III	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 2012 [21], năm 2013 [22] và năm 2017 [23] 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. (Bảng 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 2013 [24] và 2015 [25] (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.
26. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art. No.: CD013306. DOI: 10.1002/14651858.CD013306.pub2.
27. Zhang W, Huang Y, Li Y, Tan L, Nao J, Hu H, et al. Safety and efficacy of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial. *Clin Drug Investig.* 2016;36:697–704.
28. Sagaro GG, Amenta F. Choline-Containing Phospholipids in Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023 Apr 14;12(8):2875. doi: 10.3390/jcm12082875.
29. Sazonov IE, Kudinov AA, Fedotova EP. Izuchenie dozozavisimogo effekta tsitoflavina v terapii ostrogo perioda ishemicheskogo insulta [Study cytoflavin dose-dependent effect in the treatment of acute ischemic stroke]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(2):64-67. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171172164-67. PMID: 28374695.
30. Poltavskaya, T.S., Bazhenov, V.A. & Volojanin, A.V. Efficacy of Metabolic Correction in the Early Recovery Period in Patients with Ischemic Stroke. *Neurosci Behav Physi* 51, 12–15 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11055-020-01032-8>
31. Silina EV, Rumyantseva SA, Stupin VA, Parfenov VA, Bolevich SB. Early predictive blood markers of hemorrhagic stroke - influence of cytoflavin therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021 Jan;99(1):72-79. doi: 10.1139/cjpp-2020-0277. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32910863.