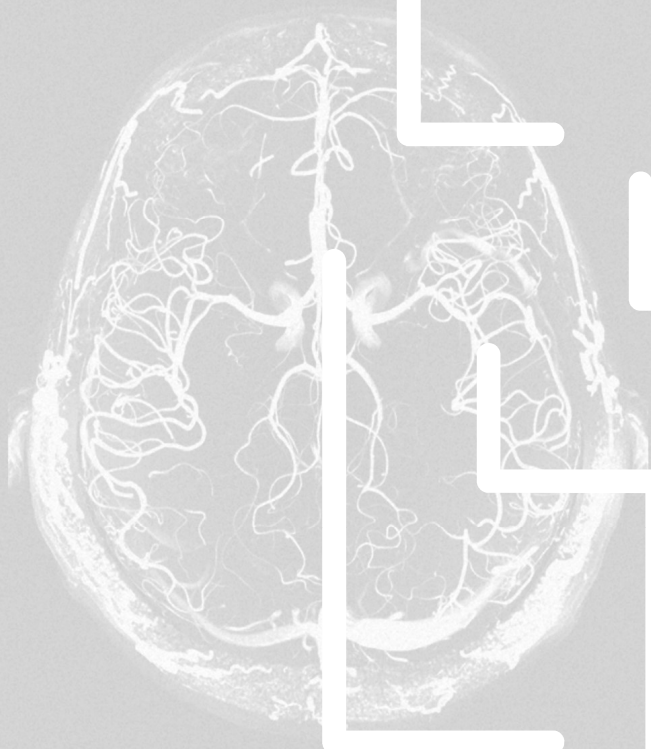




20/09/2025 HỘI NGHỊ
Y HỌC LIÊN NGÀNH
Lần thứ 4



CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SUY GIẢM NHẬN THỨC BỆNH ALZHEIMER GIAI ĐOẠN SỚM

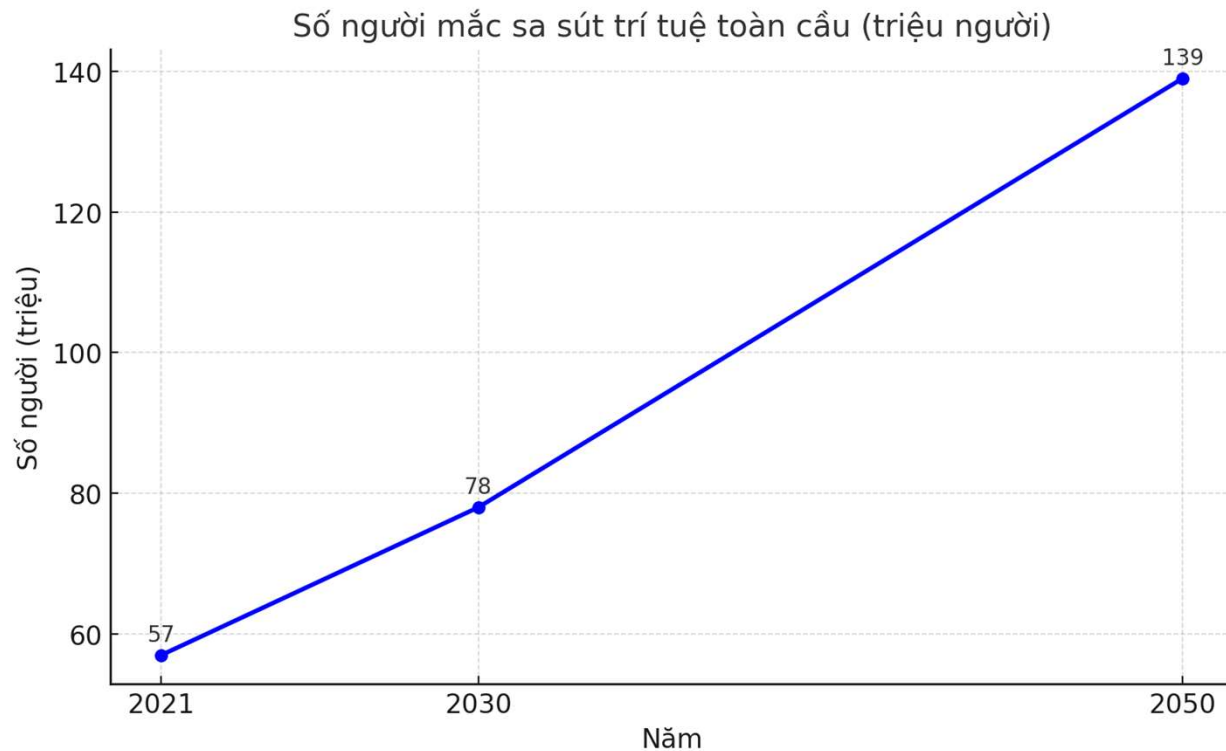
20/09/2025

*Ths.Bs. Võ Phương Quỳnh
Bộ môn Thần kinh
Đại học Y dược Tp.HCM*

NỘI DUNG

1. Dịch tễ bệnh Alzheimer toàn cầu và Việt Nam
2. Thực trạng chẩn đoán hiện nay
3. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer
4. Vai trò của dấu ấn sinh học
5. Định nghĩa Alzheimer giai đoạn sớm
6. Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm
7. Chiến lược điều trị bệnh Alzheimer giai đoạn sớm
8. Các biện pháp hỗ trợ trong điều trị Alzheimer giai đoạn sớm
9. Thông điệp

Dịch tễ bệnh Alzheimer toàn cầu và Việt Nam



Một báo cáo năm 2025 từ Alzheimer's Association ghi nhận hơn **7,2 triệu người Mỹ ≥65 tuổi** đang sống với Alzheimer's

World Health Organization. *Dementia – Key facts*. Updated September 20, 2023

Alzheimer's Association. *2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures Report*. Alzheimer's Association, 2025

Dịch tễ bệnh Alzheimer toàn cầu và Việt Nam

GBD 2021 – Việt Nam

Tỷ lệ hiện mắc

649,42/100.000

(95% UI: 556,89–744,39)

Tỷ lệ mắc mới

110,09/100.000

(95% UI: 96,21–126,57)

	2015	2030 (dự báo)
Số người mắc	660.000	1,2 triệu
Tổng chi phí	960 triệu USD	1,75 tỷ USD
Chi phí trung bình	1.450 USD/người	-
Cấu phần chi phí	Y tế trực tiếp: 267 triệu Xã hội: 132 triệu Không chính thức: 561 triệu	60% gánh nặng do gia đình

Nguyen TA et al. Towards the development of Vietnam's national dementia plan-the first step of action. Australas J Ageing. 2020

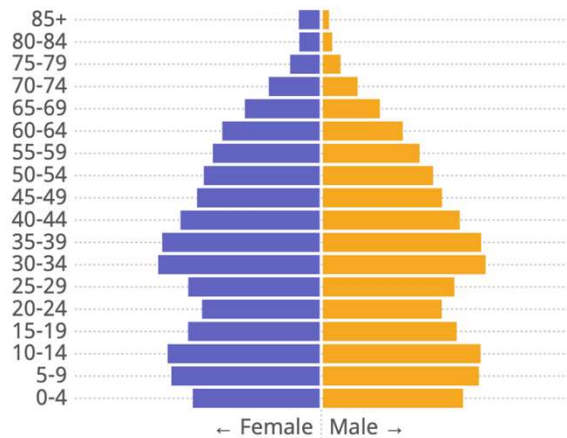
Vo QP et al. Burden and risk factors of Alzheimer's disease and other dementias in Vietnam from 1990 to 2021 - A comprehensive analysis from global burden disease. Cereb Circ Cogn Behav. 2025

Dịch tễ bệnh Alzheimer toàn cầu và Việt Nam

Demographic change 2023 - 2050

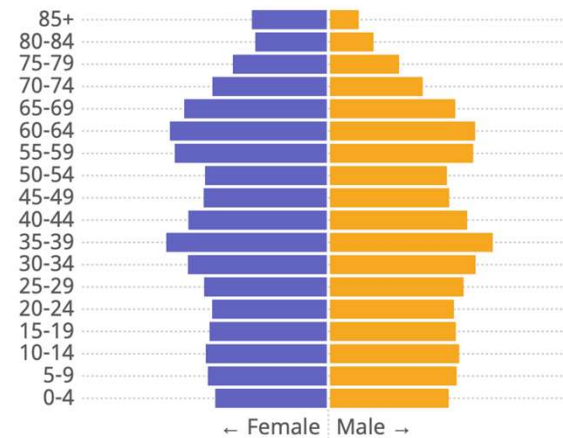
2023

Population by age and sex. Viet Nam



2050

Projected population by age and sex. Viet Nam



WHO Country Data – Viet Nam population, 2023

Thực trạng chẩn đoán hiện nay

Vùng	Tỷ lệ chẩn đoán	Nguyên nhân chính
Việt Nam	Rất thấp (ước tính 1–5%)	- Thiếu nhận thức của cộng đồng và NVYT cơ sở - Chưa có chương trình quốc gia về SSTT - Thiếu công cụ sàng lọc chuẩn hóa - Chăm sóc dựa vào gia đình (informal care)
Đông Nam Á / LMICs	< 10% (World Alzheimer Report 2022)	- Thiếu bác sĩ chuyên khoa thần kinh/lão khoa - Ít trung tâm trí nhớ - Còn nhầm lẫn với <i>lão hóa bình thường</i> - Chi phí chẩn đoán cao, ít bảo hiểm chi trả
Các nước phát triển (HICs: Anh, EU, Bắc Mỹ)	40–65% (NHS England 2023; WHO/ADI)	- Có kế hoạch quốc gia về SSTT - Hệ thống trung tâm trí nhớ rộng rãi - Sàng lọc và chẩn đoán sớm tại y tế cơ sở - Quản lý đa chuyên khoa tốt hơn

Nguyen TA, et al. *Dementia in Vietnam: a situational analysis*. Alzheimer's Dement. 2020.

Huynh-Truong HL, et al. *Dementia care practices among community healthcare workers in Vietnam*. BMC Geriatrics. 2023.

Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2022: Closing the diagnosis gap*.

NHS England. *Recorded dementia diagnosis rate ~65% (England, 2023)*.

Lịch sử hình thành và phát triển tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Alzheimer

1. Dubois et al. Lancet Neurol 2021;20(6):484–496; 2. McKhann et al. Neurology 1984;34(7):939–944; 3. Dubois et al. Lancet Neurol 2007;6(8):734–746; 4. Dubois et al. Lancet Neurol 2010;9(11):1118–1127; 5. Albert et al. Alzheimers Dement 2011;7(3):270–279; 6. McKhann et al. Alzheimers Dement 2011;7(3):263–269; 7. Dubois et al. Lancet Neurol 2014;13(6):614–629; 8. Dubois et al. Alzheimers Dement 2016;12(3):292–323; 9. Jack et al. Alzheimers Dement 2018;14(4):535–562

Tiêu chuẩn	Bối cảnh áp dụng	Yêu cầu lâm sàng	Yêu cầu sinh học
NINCDS-ADRDA (1984)	Nghiên cứu và lâm sàng	SSTT (thay đổi trí nhớ và một suy giảm nhận thức khác)	Không có
IWG (2007)	Nghiên cứu	Hội chứng hay quên kiểu hồi hải mã	Dấu ấn sinh CSF, teo não trên MRI, PET FDG giảm chuyển hóa, PET amyloid dương tính, hoặc đột biến di truyền trội liên quan Alzheimer
IWG (2010)	Nghiên cứu	Hội chứng hay quên kiểu hồi hải mã, biến thể vỏ não sau, biến thể logopenic, hoặc biến thể hành vi–trán	Dấu ấn sinh lý bệnh: thay đổi CSF (giảm A β 42, tăng tau phosphoryl hóa hoặc tổng tau cao) hoặc PET amyloid dương tính
NIA-AA (2011)	Nghiên cứu và lâm sàng	Suy giảm nhận thức nhẹ (hay quên hoặc không hay quên) hoặc sa sút trí tuệ	Dấu ấn A β (CSF hoặc PET) hoặc dấu ấn thoái hóa (tau CSF, tau phosphoryl hóa, PET FDG, MRI T1)
IWG-2 (2014)	Nghiên cứu	Tương tự IWG 2010	A β và tau trong CSF hoặc PET amyloid dương tính
IWG-AA (2016)	Nghiên cứu	Có triệu chứng lâm sàng	Dấu ấn A β (CSF hoặc PET) và dấu ấn tau (CSF hoặc PET)
NIA-AA (2018)	Nghiên cứu	Không yêu cầu lâm sàng	Dấu ấn Aβ (CSF hoặc PET) và dấu ấn tau (CSF hoặc PET)
IWG (2021)	Nghiên cứu và lâm sàng	Biến thể hay quên, teo vỏ não sau, logopenic PPA, biến thể hành vi hoặc trán–thiếu điều hành, hội chứng cortico-basal, biến thể ngữ nghĩa và không lưu loát của PPA	Dấu ấn A β (CSF hoặc PET) và dấu ấn tau (CSF hoặc PET)

Tiêu chuẩn chẩn đoán AD thường được sử dụng tại Việt Nam hiện nay

Tiêu chuẩn chẩn đoán Alzheimer trên lâm sàng (probable alzheimer's disease) theo DSM-5

A. Thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán SSTT

B. Có một trong 2 ý sau

- Có bằng chứng mang gen bệnh từ tiền sử gia đình hoặc xét nghiệm gen
- Cả 3 đặc điểm sau cùng hiện diện
 - Có bằng chứng giảm trí nhớ và một chức năng nhân thức khác
 - Suy giảm nhân thức này từ từ tăng dần, không có giai đoạn bình nguyên
 - Không có bằng chứng của các nguyên nhân sa sút trí tuệ khác

Tiêu chuẩn chẩn đoán Alzheimer (probable alzheimer's disease) theo NINCDS-ADRDA (IWG-2) 2014

A. Kiểu lâm sàng đặc trưng: biểu hiện giảm trí nhớ tình tiết sớm và nổi bật (đơn thuần hoặc đi kèm với các thay đổi nhân thức hay hành vi khác) với các đặc tính sau:

Tiến triển giảm trí nhớ từ từ tăng dần, được ghi nhận bởi người thân hơn 6 tháng

Có bằng chứng của hội chứng giảm trí nhớ kiểu vùng hải mã (thường rõ trong AD giai đoạn sớm), được dựa trên các test trí nhớ tình tiết xây dựng riêng cho bệnh Alzheimer, như các test nhớ lại có gợi ý.

B. Bằng chứng của bệnh học Alzheimer (một trong những bằng chứng sau)

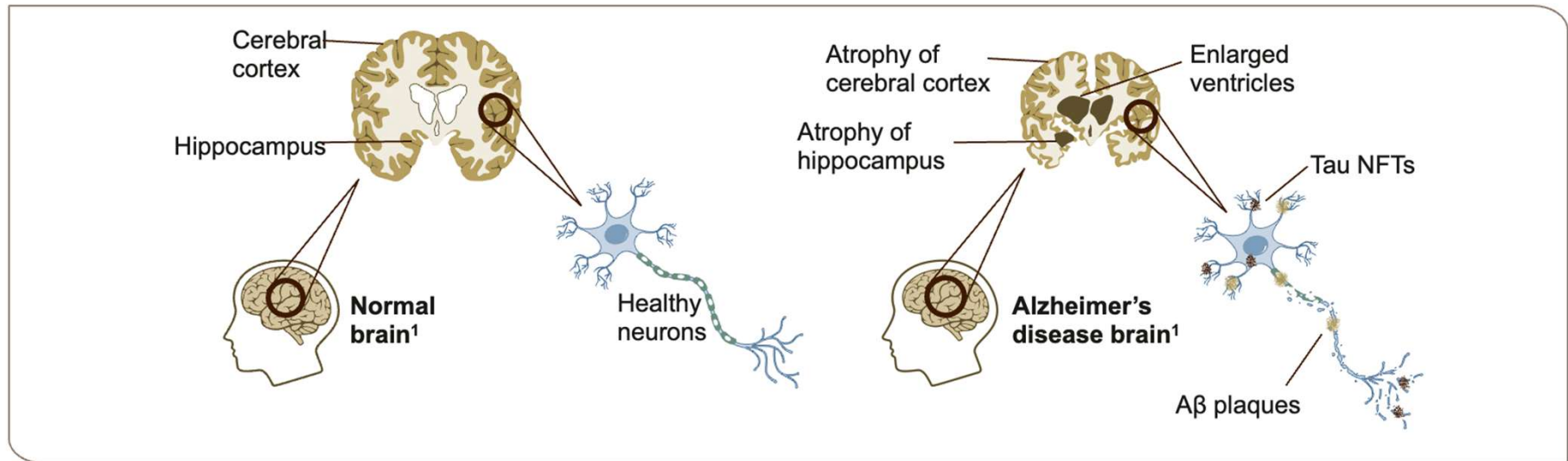
Giảm A β 1-42 đi cùng với tăng T-Tau hoặc P-Tau trong DNT

Hình ảnh amyloid PET

Hiện diện đột biến gen trội trên NST thường của bệnh AD (PSEN 1, PSEN 2, APP)



Vai trò của dấu ấn sinh học

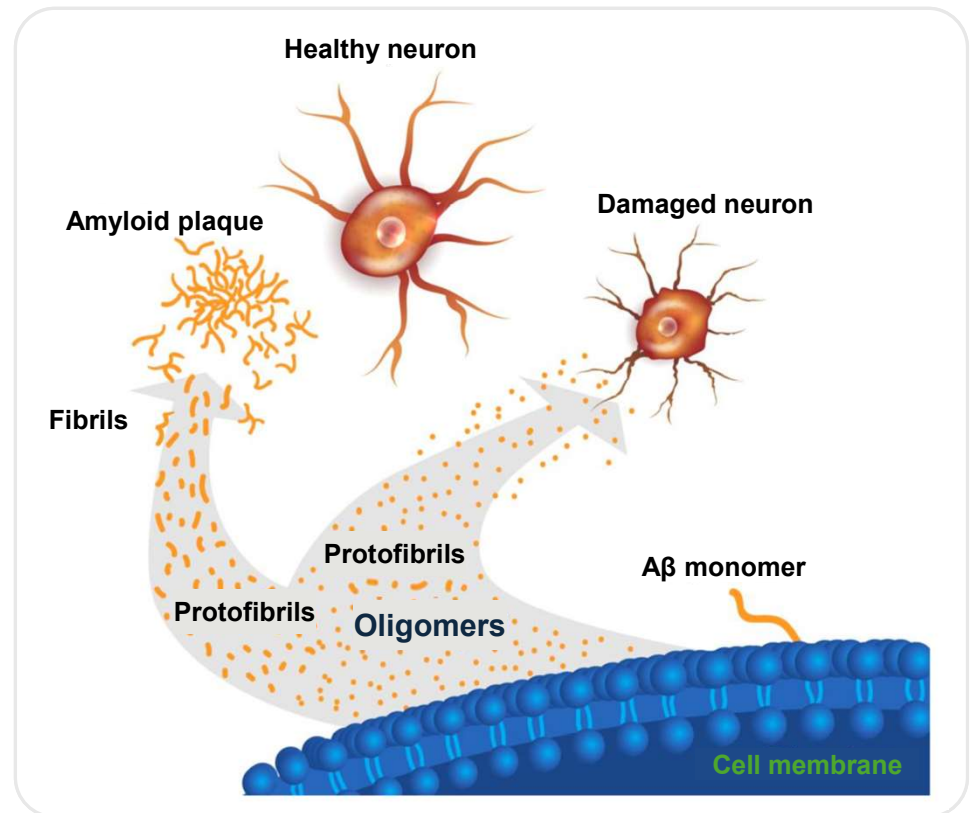


Bệnh Alzheimer (AD) là một bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển, được định nghĩa về mặt sinh học bởi:

- **Bằng chứng lắng đọng amyloid (A)** thông qua PET-amyloid hoặc Aβ42 trong dịch não tủy (CSF).
- **Bằng chứng bệnh lý tau (T)** thông qua PET-tau hoặc đo p-tau trong dịch não tủy (CSF).
- **Bằng chứng thoái hóa thần kinh (N)** thông qua MRI, FDG-PET, hoặc đo tổng lượng tau trong dịch não tủy (CSF).

Vai trò của A β trong cơ chế bệnh sinh của Alzheimer

- A β là một đặc trưng của sinh lý bệnh trong Alzheimer¹
- Sự cắt amyloid precursor protein (APP) ở màng tế bào thần kinh tạo ra các monomer amyloid².
- Các monomer A β bị gấp cuộn sai sẽ kết tụ thành các oligomer hòa tan với nhiều kích thước khác nhau (từ dimer đến dodecamer) và các protofibril hòa tan (các oligomer lớn)².
- Các oligomer tiếp tục kết tụ thành các sợi fibril không hòa tan và mảng amyloid².
- Các oligomer hòa tan, bao gồm cả protofibril, vốn có độc tính cao đối với tế bào thần kinh và khớp thần kinh, được xem là những yếu tố khởi phát ban đầu trong cơ chế bệnh sinh của Alzheimer².



A β , amyloid beta; AD, Alzheimer's disease.

1. Walsh DM, et al. *J Biol Chem*. 1997;272:22364–22372; 2. Tolar M, et al. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6355.

Copyright © 2021 Tolar M et al. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

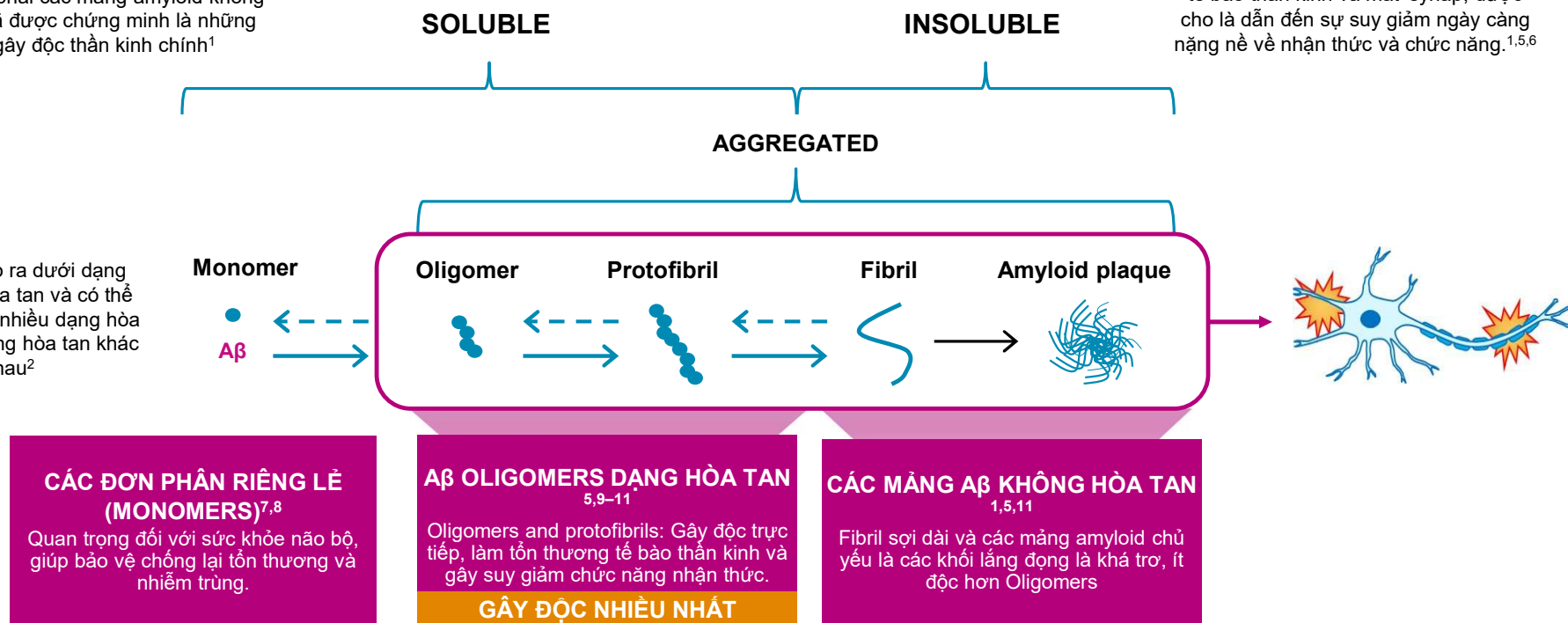
Oligomer và protofibril là những dạng kết tụ của A β có độc tính thần kinh mạnh nhất.

A β formation¹⁻⁴

Các oligomer và protofibril hòa tan của A β , chứ không phải các mảng amyloid không hòa tan, đã được chứng minh là những dạng gây độc thần kinh chính¹

Các dạng A β kết tụ lan tỏa khắp não, gây ra tình trạng thoái hóa tiến triển của tế bào thần kinh và mất synap, được cho là dẫn đến sự suy giảm ngày càng nặng nề về nhận thức và chức năng.^{1,5,6}

A β được tạo ra dưới dạng đơn phân hòa tan và có thể kết tập thành nhiều dạng hòa tan hoặc không hòa tan khác nhau²

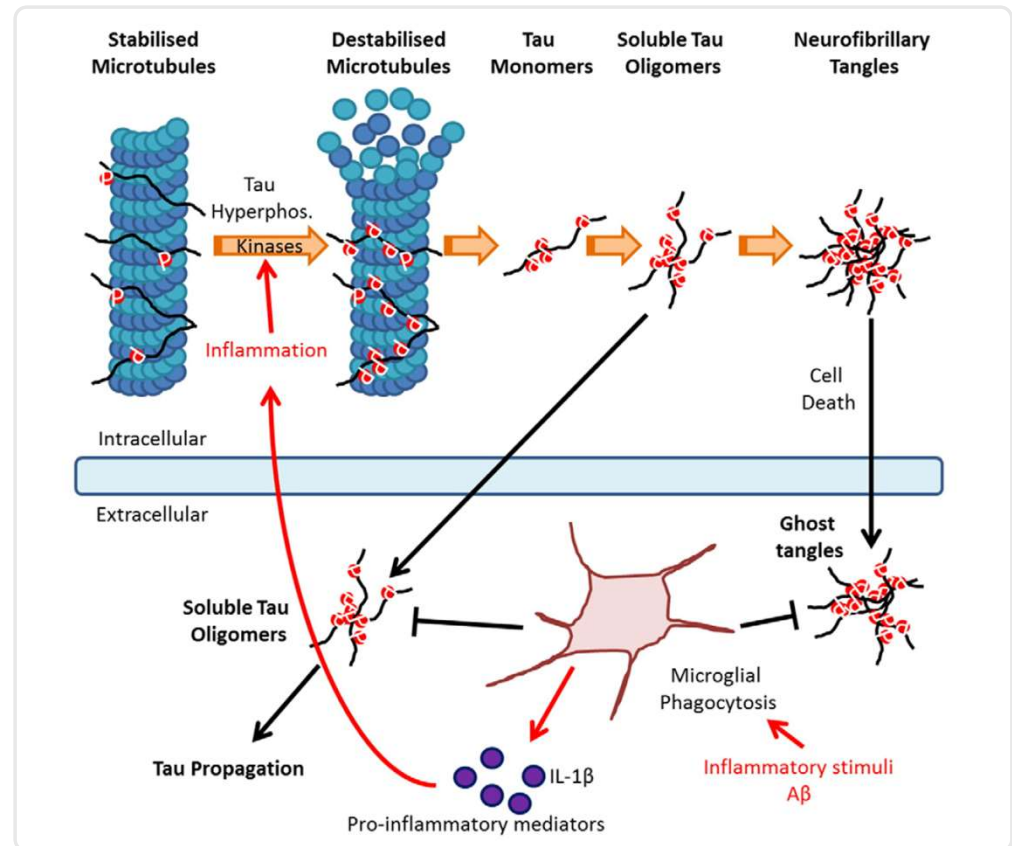


A β , amyloid beta.

1. Molinuevo JL, et al. *Acta Neuropathol.* 2018;136:821–853; 2. Burke KA, et al. *Front Neurol.* 2013;4:1–17; 3. O'Brien RJ & Wong PC. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:185–204;
4. Swanson CJ, et al. Presented at the Clinical Trials on Alzheimer's Disease Conference 2018; Barcelona, Spain. October 24–27, 2018; 5. Selkoe DJ, Hardy J. *EMBO Mol Med.* 2016;8:595–608;
6. Tampellini D. *Front Neurosci.* 2015;9:423; 7. Moir RD, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1602–1614; 8. Pannuzzo M. *Alzheimers Dement.* 2022;18:191–196;
9. Huang L, et al. *Int J Mol Sci.* 2013;14:19109–19127; 10. Esparza TJ, et al. *Sci Rep.* 2016;6:38187; 11. Arbor SC, et al. *Yale J Biol Med.* 2016;89:5–21.

Vai trò của Tau trong cơ chế bệnh sinh của Alzheimer

- Trong điều kiện sinh lý bình thường, Tau điều hòa sự ổn định của vi ống.
- Trong các bệnh lý liên quan tới Tau, sự tăng phosphoryl hóa tau gây ra mất ái lực với vi ống
- Tau hòa tan kết tụ thành các oligomer tau bệnh lý ở dạng hòa tan, cuối cùng hình thành các đám rối sợi thần kinh (NFTs) bệnh lý không hòa tan.
- Các oligomer tau được tiết ra ngoài khoang ngoại bào, góp phần vào sự lan truyền của bệnh lý tau.



Vai trò của dấu ấn sinh học

Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân giai đoạn Alzheimer năm 2023 nhấn mạnh **Alzheimer là một bệnh được xác định bởi đặc điểm sinh học.**¹

- Tuy nhiên, để tránh chẩn đoán sai, **chỉ nên sử dụng các biomarker đã được chứng minh là chính xác dựa trên chuẩn tham chiếu được chấp nhận** cho mục đích chẩn đoán.²
- Cần lưu ý rằng **các biomarker luôn phải được diễn giải kèm theo đánh giá lâm sàng.**¹
- Kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ đóng vai trò đặc biệt quan trọng trong các tình huống sau:¹
 - Khi kết quả biomarker **mâu thuẫn với biểu hiện lâm sàng.**
 - Khi cần đánh giá **mức độ đóng góp của Alzheimer so với các bệnh lý khác** vào triệu chứng lâm sàng.
 - Khi cần xem xét **tác động tiềm tàng của các bệnh lý y khoa khác lên kết quả biomarker.**

According to the draft criteria, AD can be diagnosed by abnormal core 1 AD biomarkers, which are:^{1,2}

- CSF A β _{42/40}
- CSF p-tau181/A β ₄₂
- CSF t-tau/A β ₄₂
- Accurate plasma assays
- Amyloid-PET



Định nghĩa Alzheimer giai đoạn sớm (Early AD)

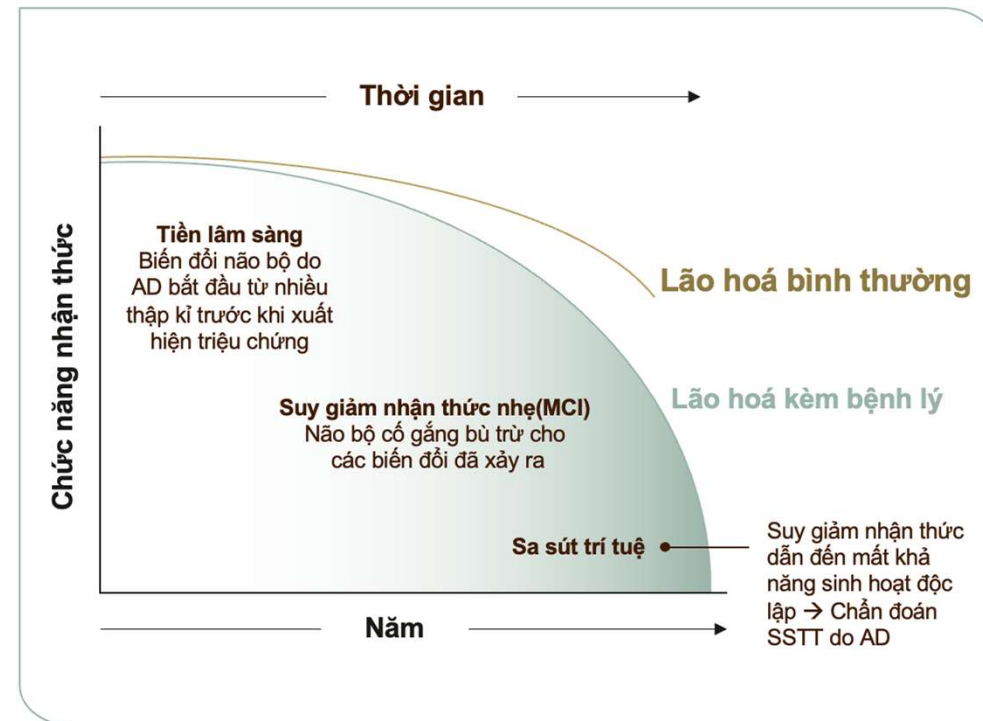
Các nghiên cứu cho thấy những thay đổi sinh học bắt đầu **khoảng hai thập kỷ** trước khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của AD.

1. AD tiền lâm sàng (Preclinical AD): Có bất thường về biomarker của AD nhưng **chưa có triệu chứng lâm sàng**.

- Tích tụ amyloid ($A\beta$) đơn thuần.
- $A\beta$ + thoái hóa thần kinh.
- $A\beta$ + thoái hóa thần kinh + suy giảm nhận thức tinh vi nhưng chưa đủ chẩn đoán MCI.

2. Suy giảm nhận thức nhẹ (MCI): Người bệnh có triệu chứng nhẹ nhưng **chưa phải sa sút trí tuệ**.

3. Sa sút trí tuệ (Dementia): Người bệnh có sự suy giảm tiến triển về chức năng nhận thức và **khả năng sống độc lập**.



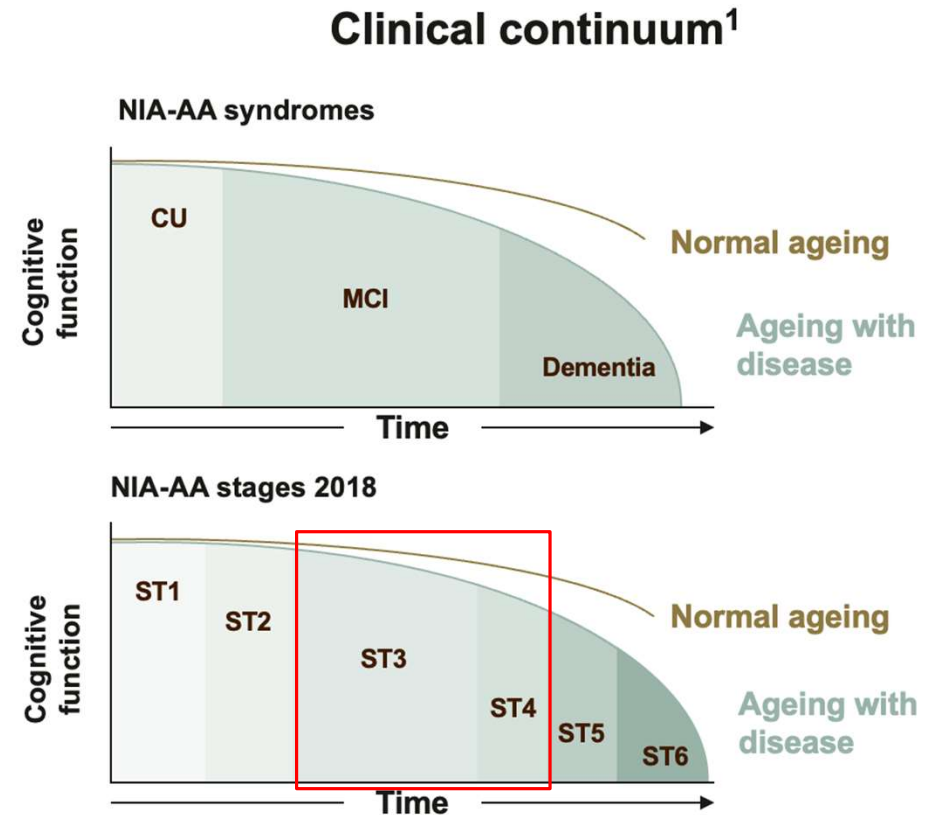
Tiến triển điển hình của bệnh Alzheimer⁵

1. Jack et al. Lancet Neurol 2013;12(2):207–216; 2. McDade et al. Alzheimers Dement (NY) 2020;6(1):e12069; 3. Albert et al. Alzheimers Dement 2011;7(3):270–279; 4. Gauthier et al. Lancet 2006;367(9518):1262–1270; 5. Liss et al. J Intern Med 2021;290(2):310–334; 6. Starkstein. Cortex 2014;61:64–73

Định nghĩa Alzheimer giai đoạn sớm (Early AD)

Bệnh Alzheimer giai đoạn sớm (Early AD) là giai đoạn đầu có triệu chứng trong tiến trình bệnh Alzheimer, đặc trưng bởi suy giảm nhận thức nhẹ (MCI do AD) và/hoặc sa sút trí tuệ do AD mức độ nhẹ (mild AD dementia).

- Người bệnh có biểu hiện suy giảm trí nhớ hoặc nhận thức, nhưng **vẫn duy trì được hầu hết các hoạt động sinh hoạt hàng ngày**.
- Về mặt học thuật:
 - **NIA-AA 2011** định nghĩa **early AD** chủ yếu là **MCI due to AD**.
 - Trong nghiên cứu lâm sàng và thử nghiệm thuốc (FDA), **early AD** thường bao gồm **MCI due to AD + mild AD dementia**.



Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm

Alzheimer’s disease stages and their corresponding treatments in 2025

Stage	Description	Treatment
Stage 1: Asymptomatic Alzheimer’s disease	Age above 60 with positive biomarkers but no symptoms.	Experimental treatments targeting amyloid or tau pathology under investigation.
Stage 2: Subjective cognitive decline	Subtle memory changes with normal neuropsychological results and positive biomarkers.	Experimental treatments targeting amyloid or tau pathology under investigation.
Stage 3: Mild cognitive impairment	Objective cognitive impairment confirmed by tests can function independently.	FDA-approved anti-amyloid immunotherapy drugs (eg, Lecanemab, Donanemab).
Stage 4: Mild dementia due to Alzheimer’s disease	Mild impairment in daily living activities; confirmed Alzheimer’s pathology.	Cholinesterase inhibitors; add-on anti-amyloid immunotherapy drugs.
Stage 5: Moderate dementia	Requires assistance for independent activities of daily living.	Cholinesterase inhibitors; memantine; combination therapy recommended
Stage 6: Severe dementia	Severe cognitive impairment; needs full assistance for self-care tasks.	Cholinesterase inhibitors; memantine; focus on managing symptoms and quality of life.

FDA = US Food & Drug Administration.

Wu, Chuang-Kuo et al. A 2025 update on treatment strategies for the Alzheimer’s disease spectrum. Journal of the Chinese Medical Association 88(7):p 495-502, July 2025.

Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm

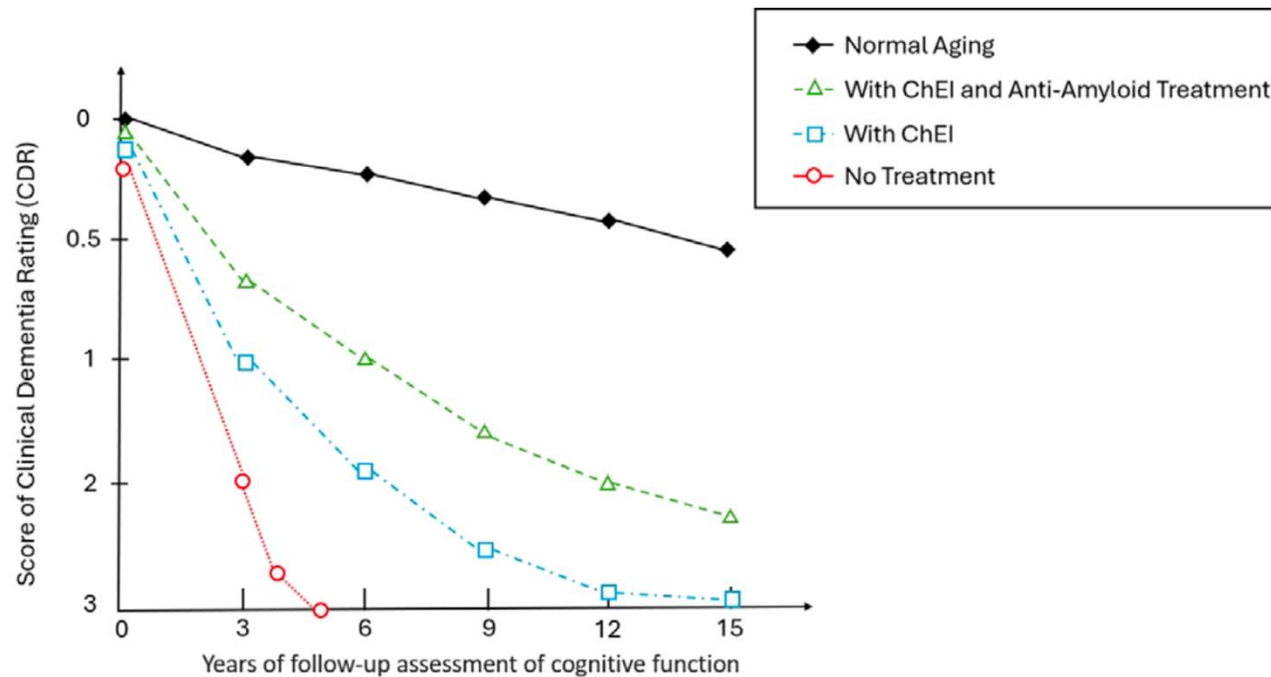
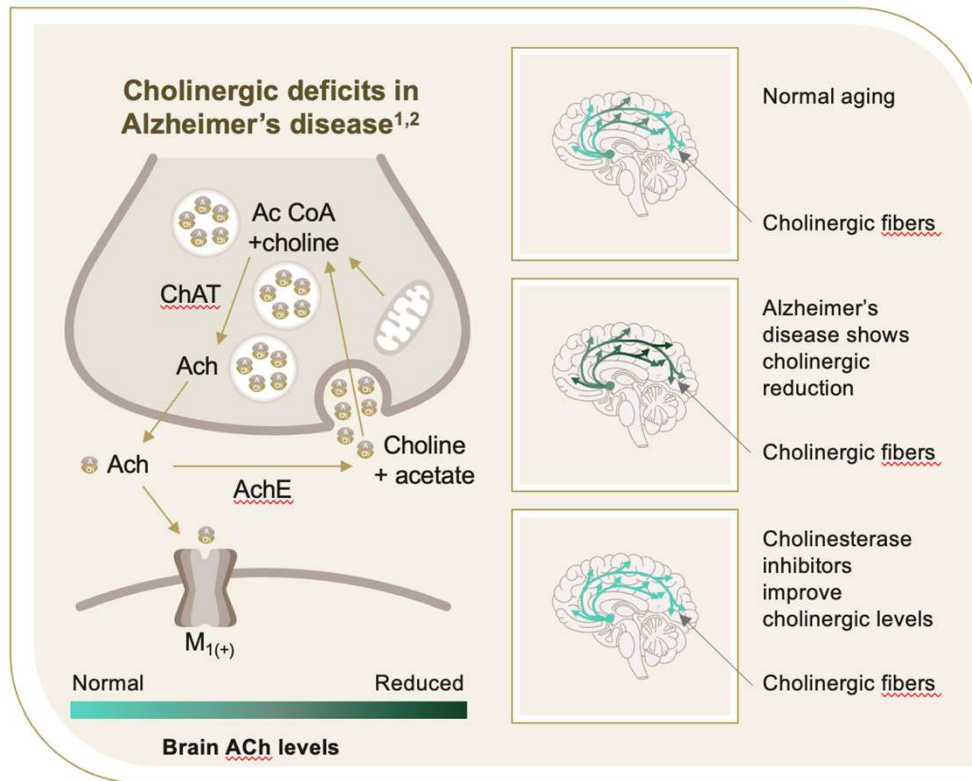


Fig. 1 Effect of different treatment strategies on cognitive decline over time. This figure illustrates changes in CDR scores over a 15-y follow-up period among individuals with different treatment strategies for Alzheimer's disease. The y-axis stands for the change in CDR from baseline, with higher values showing greater cognitive decline. The x-axis stands for the years of follow-up assessment. CDR = clinical dementia rating; ChEI= cholinesterase inhibitors.

Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm

Điều trị bằng thuốc ức chế cholinesterase



- Acetylcholine là một chất dẫn truyền thần kinh chính trong não.¹
- Ở bệnh nhân Alzheimer, các neuron cholinergic bị mất dần theo thời gian, làm giảm nồng độ acetylcholine.¹
- **Các thuốc ức chế cholinesterase (ChEIs)** tác động lên enzym cholinesterase (AChE và BuChE) và ức chế quá trình phân hủy acetylcholine.¹⁻³ → làm tăng lượng acetylcholine có sẵn tại các synapse cholinergic.¹²
- Hiện nay, các thuốc ChEIs đã được FDA chấp thuận để điều trị **AD giai đoạn nhẹ, trung bình và nặng** gồm có: **donepezil, rivastigmine và galantamine**.¹
- Các thuốc này giúp cải thiện nhận thức, chức năng sinh hoạt hàng ngày, và một số biểu hiện hành vi của AD so với điều trị giả dược.²⁻⁴

Ac CoA=acetyl co-enzyme; ACh=acetylcholine; AChE=acetylcholinesterase; BuChE=butyrylcholinesterase; ChAT=cholinesterase acetyltransferase; ChEI=cholinesterase inhibitors; M=muscarinic acetylcholine receptor

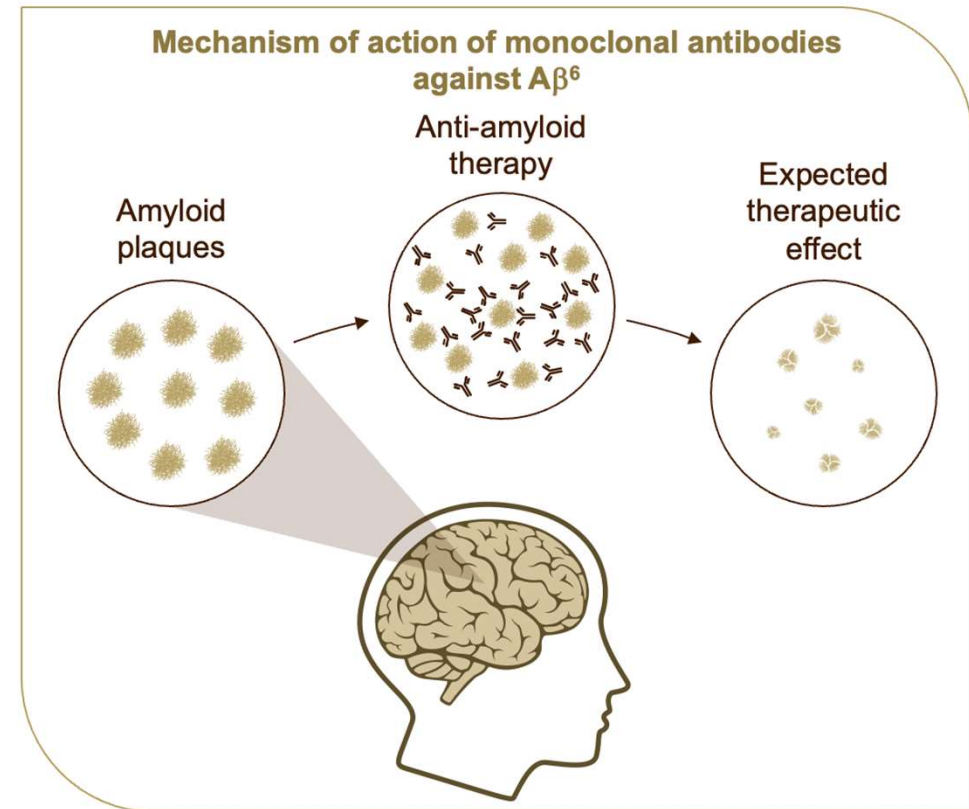
1. Hampel et al. Brain 2018;141(7):1917–1933; 2. Gauthier et al. World Alzheimer Report 2022;

3. Giacobini et al. Brain 2022;145(7):2250–2275; 4. Massoud & Gauthier. Curr Neuroparmacol 2010;8(1):69–80

Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm

Các liệu pháp điều trị làm thay đổi tiến triển bệnh (DMTs) hiện nay đang nhắm vào bệnh lý amyloid

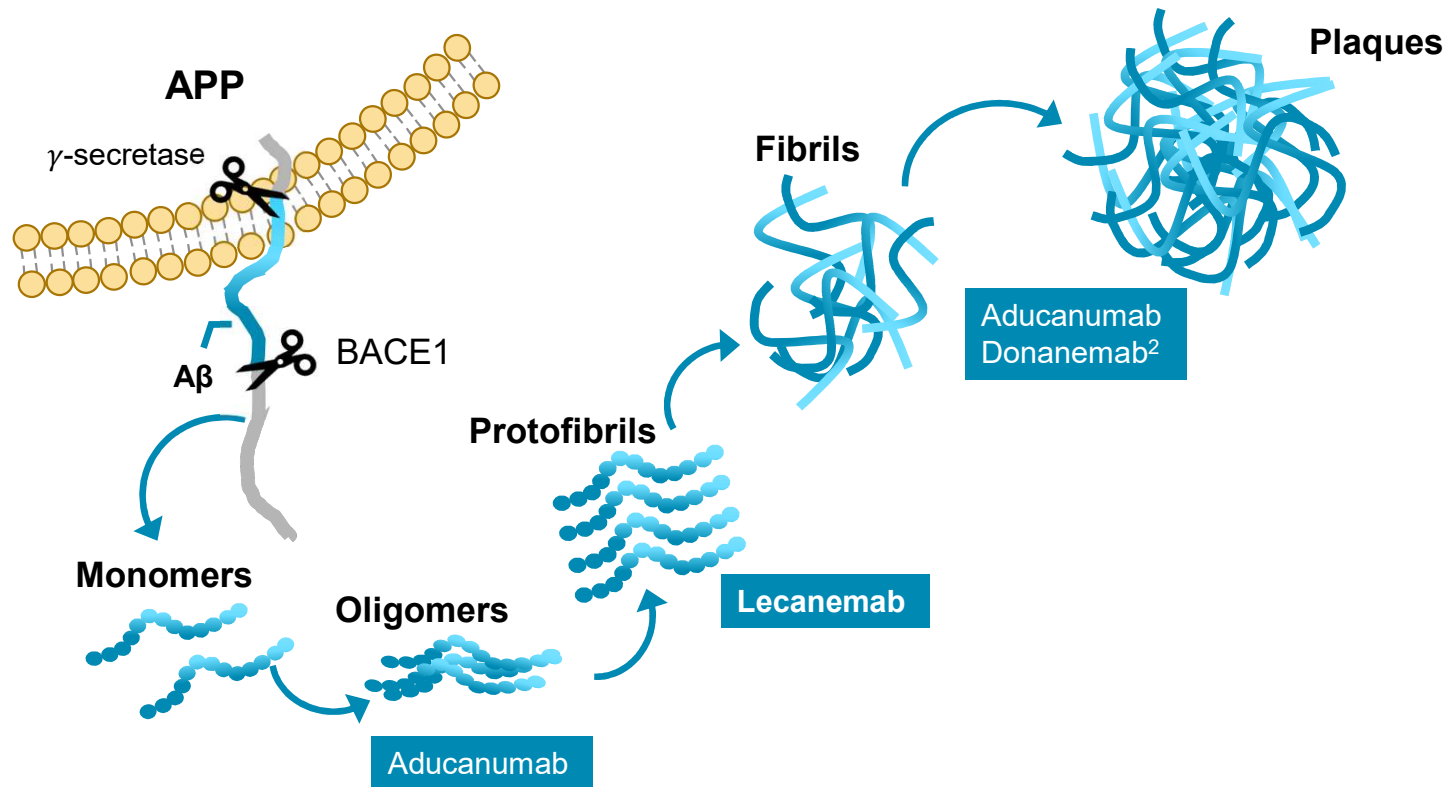
- **Tháng 6/2021**, FDA Hoa Kỳ đã phê duyệt **aducanumab**
- **Tháng 1/2023**, FDA tiếp tục phê duyệt **lecanemab**
- **Donanemab** (đang nghiên cứu/đã thử nghiệm lâm sàng)
- **Cơ chế:** Kháng thể đơn dòng nhắm vào **A β** → giảm tích tụ amyloid, làm chậm suy giảm nhận thức & chức năng
- **Hiệu quả:** Giảm gánh nặng amyloid và làm chậm tiến triển bệnh (6–12 tháng)
- **Tác dụng phụ chính: ARIA** (phù não, vi xuất huyết) → cần theo dõi bằng **MRI** não định kỳ



1. FDA press release 7 June 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>. Accessed Aug 2023;
2. FDA press release 6 January 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-disease-treatment>. Accessed Aug 2023;
3. Budd Haeberlein et al. J Prev Alzheimers Dis 2022;9(2):197–210; 4. van Dyck et al. N Engl J Med 2023; 388(1):9–21;
5. Rashad et al. Healthcare (Basel) 2023;11(1):32; 6. Gauthier et al. World Alzheimer Report 2022

Các thuốc điều trị AD giai đoạn sớm

Các kháng thể khác nhau sẽ nhắm đến những dạng A β khác nhau^{1,2}



A β , amyloid beta; APP, amyloid precursor protein; BACE1, β -secretase enzyme 1.

1. Zampar S & Wirths O. *In: Alzheimer's Disease: Drug Discovery*. Huang X (ed.). Exon Publications, Brisbane, Australia. 2020; 2. Alzforum. 2022. Donanemab. Available at: <https://www.alzforum.org/therapeutics/donanemab>. Accessed August 2025.

Lecanemab trong điều trị Alzheimer giai đoạn sớm (CLARITY-AD)

Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

van Dyck CH et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

CLINICAL PROBLEM

Some evidence suggests that amyloid removal slows the progression of Alzheimer's disease. Lecanemab, an anti-amyloid monoclonal antibody with high affinity for soluble amyloid protofibrils, is being tested in early Alzheimer's disease.

CLINICAL TRIAL

Design: A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of lecanemab in patients 50 to 90 years of age with early Alzheimer's disease.

Intervention: 1795 participants in North America, Europe, and Asia were assigned to receive intravenous lecanemab (10 mg per kilogram of body weight every 2 weeks) or placebo. The primary efficacy end point was the change in the score on the Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes (CDR-SB) from baseline, with higher scores indicating greater impairment.

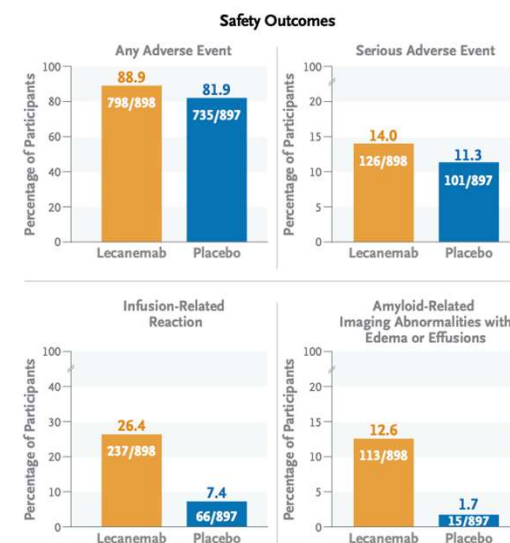
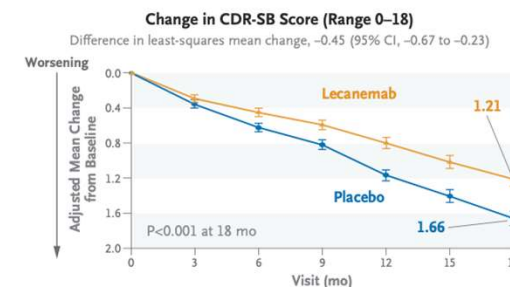
RESULTS

Efficacy: At 18 months, mean CDR-SB scores had worsened in both groups. The mean change in CDR-SB score was smaller (indicating less cognitive and functional decline) in the lecanemab group.

Safety: Overall incidences of adverse events were similar in the two groups. The most common adverse events in the lecanemab group included infusion-related reactions and amyloid-related imaging abnormalities with edema or effusions.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Longer-term follow-up is needed; an open-label extension study is ongoing.
- The trial was conducted during the Covid-19 pandemic and, as a result, faced challenges including missing data, missed doses, delayed assessments, and intercurrent illnesses.
- Occurrences of amyloid-related imaging abnormalities may have led to unblinding of participants and investigators.



CONCLUSIONS

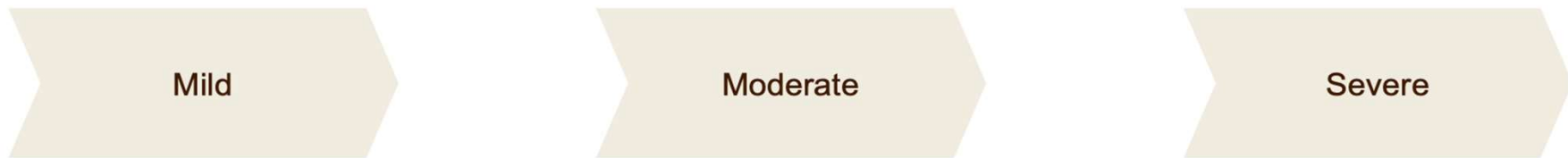
In patients with early Alzheimer's disease, lecanemab was associated with moderately less decline on measures of cognition and function than placebo over a period of 18 months.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial

Chiến lược điều trị bệnh Alzheimer theo giai đoạn

(Disease-stage-specific treatment)

- Do tính chất tiến triển của bệnh Alzheimer, **các triệu chứng của bệnh nhân sẽ thay đổi theo thời gian.**¹
Vì vậy, việc điều trị sa sút trí tuệ cần được điều chỉnh phù hợp với từng giai đoạn của bệnh.¹



- Các thuốc cải thiện nhận thức** được kê đơn dựa trên giai đoạn bệnh,¹ trong khi **các can thiệp không dùng thuốc và can thiệp tâm thần** được áp dụng dựa trên nhu cầu cụ thể của bệnh nhân.^{1 2}

1. APA. Am J Psychiatry 2007;164(12 Suppl):5–56; 2. Gauthier et al. World Alzheimer Report 2022;
3. Grossberg & Desai. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003;58(4):331–353

Chiến lược điều trị MCI do AD (giai đoạn 3)

Theo AAN Practice Guideline Update, 2018

❖ **Đánh giá và theo dõi**

Đánh giá yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh (vascular, thuốc, trầm cảm...) (Level B)

Theo dõi tiến triển nhận thức theo thời gian (Level B)

❖ **Quản lý triệu chứng & nguy cơ**

Ngừng thuốc gây suy giảm nhận thức nếu có thể (Level B)

Điều trị triệu chứng hành vi/thần kinh – tâm thần (Level B)

❖ **Điều trị bằng thuốc**

Không khuyến cáo thường quy dùng ChEIs (donepezil, rivastigmine, galantamine) (Level B)

Nếu kê đơn → phải thảo luận trước về **thiếu bằng chứng hiệu quả** (Level A)

❖ **Can thiệp không dùng thuốc**

Khuyến cáo tập thể dục đều đặn (Level B)

Có thể khuyến khích huấn luyện nhận thức (Level C)

Chiến lược điều trị MCI do AD (bệnh Alzheimer giai đoạn 3)

- Nghiên cứu trong 1 thập kỉ qua: Tất cả các thử nghiệm lâm sàng với **ChEIs** và **memantine** kéo dài từ 12 đến 48 tháng → không chứng minh lợi ích đáng kể
- **Donepezil**: cải thiện nhận thức nhẹ trong 12 tháng đầu (nghiên cứu 36 tháng) → hiệu quả này không được duy trì
- **Khuyến cáo AAN**: Không khuyến nghị dùng ChEIs thường quy điều trị MCI do AD

Agent	Classification of evidence	Conclusion
Donepezil	3 Class II studies (Petersen 2005, ^{e10} Doody 2009, ^{e11} Salloway 2004 ^{e12})	In patients with MCI, donepezil use over 3 years is possibly ineffective for reducing the chances of a progression to possible or probable Alzheimer dementia (low confidence in the evidence, single Class II study [Petersen 2005 ^{e10}]). In patients with MCI, it is unknown whether donepezil slows progression on various cognitive scales (very low confidence in the evidence based on 2 Class II studies with limited precision and small magnitude of effect) (Doody 2009, ^{e11} Salloway 2004 ^{e12}). Study CIs could not exclude an important effect and the ADAS-Cog change was statistically significant but not clinically meaningful.
Galantamine	2 Class II studies (Winblad 2008, ^{e13} both studies reported in 1 article)	In patients with MCI, galantamine use over 24 months is probably ineffective for reducing progression to dementia (moderate confidence in the evidence based on 2 Class II studies).
Rivastigmine	1 Class II study (Feldman 2007 ^{e14})	In patients with MCI, rivastigmine use up to 48 months is possibly ineffective for reducing the rate of progression to possible or probable Alzheimer dementia (low confidence in the evidence based on a single Class II study).

Donepezil: không hiệu quả giảm tiến triển sang Alzheimer (3 nghiên cứu, bằng chứng thấp).

Galantamine: không hiệu quả (2 nghiên cứu, bằng chứng trung bình).

Rivastigmine: không hiệu quả (1 nghiên cứu, bằng chứng thấp).

Chiến lược điều trị MCI do AD (bệnh Alzheimer giai đoạn 3)

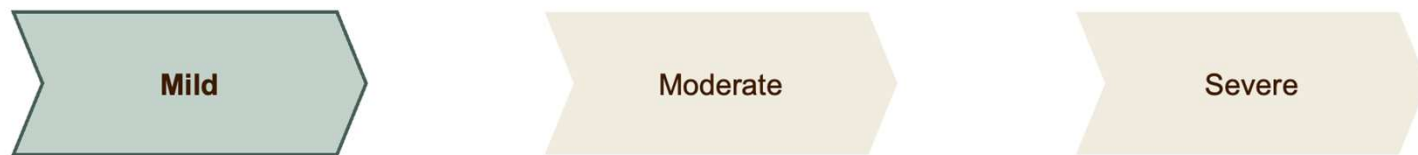
- **Tỷ lệ bệnh nhân MCI trong thử nghiệm:** Lecanemab: 80%, Donanemab: 65%
- **Cơ chế:** **Nhắm vào A β 42 tích tụ** (khác biệt về cơ chế miễn dịch & nguy cơ).
- **Hiệu quả:** Làm chậm suy giảm nhận thức **6–12 tháng** ở giai đoạn sớm.
- **Nguy cơ:** ARIA (phù não, xuất huyết não) – cao hơn ở **APOE ϵ 4 carriers**
- **Hạn chế thực tế:**
 - Truyền IV mỗi 2–4 tuần + theo dõi MRI định kỳ.
 - Cần xác nhận bệnh lý AD bằng PET amyloid/CSF (hiện nay còn khó tiếp cận).
 - Chi phí , chưa rõ hiệu quả lâu dài

VAN Dyck CH et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2023;388:9–21.

FDA draft guidance. Early Alzheimer's Disease: Developing Drug for Treatment—Guidance for Industry. <https://www.fda.gov> March 2024 issued online. Accessed January 2025.

Chiến lược điều trị sa sút trí tuệ nhẹ do AD (bệnh Alzheimer giai đoạn 4)

Ban đầu, nghiên cứu tập trung vào AD giai đoạn sa sút trí tuệ nhẹ, với điểm MMSE trung bình tăng dần từ **18/30** (1990s) lên **22/30** (2020s).



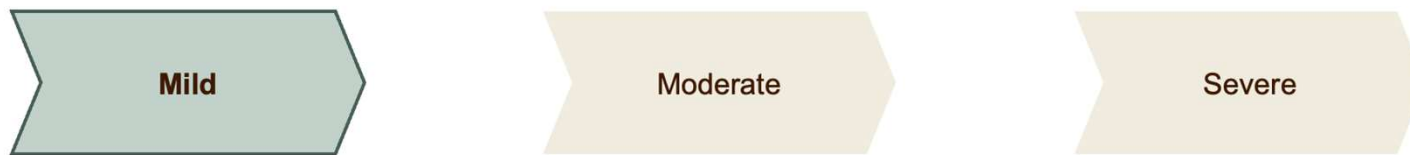
Điều trị chính: Thuốc ức chế cholinesterase (ChEIs) → cải thiện nhận thức & chức năng hằng ngày.

Tác dụng phụ: buồn nôn, nôn, tiêu chảy → thường dung nạp được.

Điều trị bổ trợ: Liệu pháp miễn dịch chống amyloid (lecanemab, donanemab).

Chiến lược điều trị sa sút trí tuệ nhẹ do AD (bệnh Alzheimer giai đoạn 4)

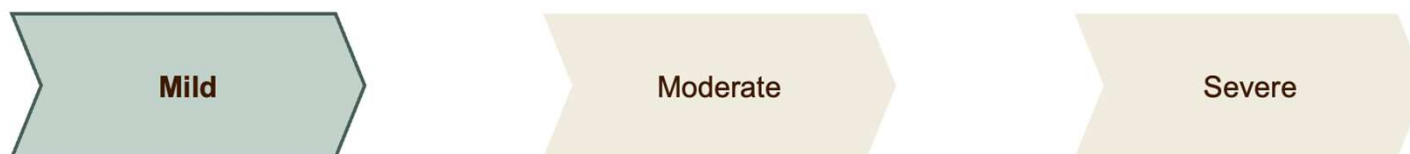
Các thử nghiệm lâm sàng với **donepezil, rivastigmine và galantamine** trên bệnh nhân Alzheimer giai đoạn nhẹ với điểm **MMSE trung bình = 19** cho thấy **làm chậm suy giảm nhận thức mức độ vừa phải trong 6 tháng (26 tuần)** theo thang đo ADAS-cog



Các nghiên cứu kéo dài đến **1 năm (52 tuần)** tiếp tục ghi nhận lợi ích trong việc **làm chậm tiến triển từ giai đoạn 4 sang giai đoạn 5**.

Chiến lược điều trị sa sút trí tuệ nhẹ do AD (bệnh Alzheimer giai đoạn 4)

Các thử nghiệm về **liệu pháp miễn dịch chống amyloid** cũng chứng minh hiệu quả ở bệnh nhân **sa sút trí tuệ nhẹ do AD (GĐ 4)**; dữ liệu được gộp chung và phân tích cùng bệnh nhân MCI (GĐ 3). Trong đó, khoảng **20% bệnh nhân ở thử nghiệm lecanemab** và **30% ở thử nghiệm donanemab** thuộc giai đoạn 4



FDA xếp cả hai giai đoạn này vào nhóm **“Alzheimer giai đoạn sớm”**, cho phép sử dụng liệu pháp này như **điều trị bổ sung**. Tuy nhiên, vẫn cần thêm nghiên cứu để đánh giá lợi ích lâu dài, đặc biệt là về chức năng ở giai đoạn 4.

Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2021;190:108352.
Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD001190.

Các biện pháp hỗ trợ trong điều trị Alzheimer giai đoạn sớm

- Vì trầm cảm khá phổ biến ở bệnh nhân sa sút trí tuệ, việc tư vấn định kỳ hoặc hỗ trợ tâm lý có thể giúp bệnh nhân **đối diện tốt hơn với chẩn đoán**.
- Trầm cảm có thể được điều trị bằng **liệu pháp nhận thức** hoặc bằng **thuốc chống trầm cảm**

Các biện pháp hỗ trợ trong điều trị Alzheimer giai đoạn sớm

- Ở bệnh Alzheimer giai đoạn nhẹ, việc sử dụng **nhật ký** hoặc thiết bị **ghi âm** có thể giúp bệnh nhân nhớ lại sự kiện và cuộc trò chuyện.
- Các phương pháp tiếp cận định hướng cảm xúc, như **liệu pháp hồi tưởng (Reminiscence therapy)**, **liệu pháp xác thực (Validation therapy)** và các hoạt động giải trí đặc biệt hữu ích trong Alzheimer giai đoạn nhẹ.

THÔNG DIỆP

1. Tỷ lệ AD & sa sút trí tuệ ở VN ngày càng tăng do già hoá dân số
Chẩn đoán còn hạn chế (1–5%)

2. Chẩn đoán AD hiện nay
Xác định dựa trên **đặc điểm sinh học** (mô hình A-T-N)

3. Định nghĩa AD gđ sớm (Early AD)
Gồm **MCI do AD** (gđ 3) và **sa sút trí tuệ nhẹ do AD** (gđ 4)

4. Điều trị AD giai đoạn sớm

- **ChEIs** (donepezil, rivastigmine, galantamine)
- **DMTs** (kháng amyloid: lecanemab, donanemab)

5. Hỗ trợ hành vi & tâm thần

Điều trị trầm cảm

Nhật ký, thiết bị ghi âm

Liệu pháp hồi tưởng, liệu pháp xác thực

Hoạt động giải trí

