

Mateusz Toś, Joanna Siuda

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Choroba Alzheimera w czasie pandemii COVID-19 – co powinien wiedzieć lekarz rodzinny?

Streszczenie

Choroba Alzheimera, która jest najczęstszą przyczyną otępienia, dotyczy znacznej i ciągle powiększającej się populacji osób w wieku podeszłym. W większości przypadków zaczyna się od postępujących zaburzeń pamięci świeżej, do których stopniowo dołączają się deficyty innych funkcji poznawczych. Do czynników ryzyka rozwoju choroby Alzheimera należą czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak również rzadkie mutacje genetyczne. Osoby cierpiące na chorobę Alzheimera są szczególnie narażone na infekcję SARS-CoV-2. W tej grupie choroba COVID-19 ma zwykle cięższy przebieg i częściej kończy się zgonem. Izolacja od bliskich i konieczność utrzymania reżimu sanitarnego może być dla tej grupy chorych trudna do zrozumienia oraz wywoływać reakcje gniewu i złości lub powodować obniżenie nastroju. Ostre nasilenie zaburzeń poznawczych oraz pojawienie się objawów psychiatrycznych może być u pacjentów z otępieniem wczesną manifestacją infekcji COVID-19. Każde wystąpienie pobudzenia oraz psychozy u osób z chorobą Alzheimera wymaga wykluczenia przyczyn somatycznych przed włączeniem leczenia farmakologicznego. Pod wpływem pandemii znacznie pogorszył się dostęp do wczesnej diagnostyki i leczenia otępień. Bardzo ważna rola przypadła lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej, którzy dzięki bezpośredniemu i częstemu kontaktowi z chorymi mogą wykryć pierwsze, dyskretne objawy otępienia i skierować do właściwego specjalisty.

Słowa kluczowe

choroba Alzheimera, COVID-19, SARS-CoV-2, otępienie, neurodegeneracja

Wstęp

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD) jest najczęściej występującą chorobą neurozwyrodnieniową i jednocześnie najczęstszą przyczyną otępienia. U podłoża AD leży zanik neuronów wtórny do odkładania się w mózgu zewnątrzkomórkowo blaszek amyloidowych (tzw. blaszek starczych) oraz wewnątrzkomórkowo polimerów nadmiernie ufosforylowanego białka tau (tzw. splątków neurofibrylarnych).

Szacuje się, że w 2018 r. ok. 50 mln ludzi na świecie cierpiało na AD, a według przewidywań ekspertów do 2050 r. liczba ta może się nawet potroić ze względu na szybko powiększającą się populację osób w wieku podeszłym [1]. W Polsce liczba chorych na AD wynosi ponad 500 tys., czyli 1,38% całkowitej populacji, ze znaczną przewagą kobiet, a do 2050 r. będzie co najmniej dwukrotnie wyższa. Chorobowość zwiększa się wraz z wiekiem i wynosi poniżej 1% w populacji poniżej 65. roku życia, 5% w grupie w wieku 65–75 lat oraz ponad 20% w populacji 75–85 lat.

Średnia mediana czasu przeżycia pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera wynosi w populacji europejskiej jedynie 6 lat [2]. Biorąc pod uwagę powszechnie znane dane o większej umieralności na COVID-19 pacjentów w wieku starszym [3] oraz duże rozpowszechnienie choroby Alzheimera w tej populacji, wielu lekarzy praktyków zastanawia się, czy samo otępienie ma wpływ na rokowanie w przypadku infekcji SARS-CoV-2.

Czynniki ryzyka

Rozwój AD zależy od interakcji czynników środowiskowych oraz genetycznych u osób z osobniczą, indywidualną podatnością. Niewielki procent przypadków AD (ok. 1,5%, przypadki o wczesnym początku – przed 65. rokiem życia) jest związany bezpośrednio z mutacjami w genach: białka prekursorowego amyloidu (APP) i presenilin 1 i 2 (PSEN1, PSEN2) [4]. Jedynym uznanym genetycznym czynnikiem ryzyka rozwoju AD o późnym początku jest polimorfizm genu apolipoproteiny E (*APOE*). Nosicielstwo obu alleli $\epsilon 4$ w genie *APOE* zwiększa ryzyko zachorowania kilkukrotnie, natomiast nosicielstwo allela $\epsilon 2$ ma znaczenie ochronne. Występowanie AD w rodzinie również jest czynnikiem ryzyka, zwłaszcza jeżeli dotyczy krewnego pierwszego stopnia, jednak nie warunkuje rozwoju choroby w każdym przypadku [5].

Do najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju AD należą czynniki ryzyka dys-

funkcji naczyń, takie jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2 i hiperlipidemia [6]. Wykazano również związek pomiędzy rozwojem zespołów otępiennych a zmianami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego w postaci udarów niedokrwiennych, krwotocznych oraz zmian pourazowych. Szczególnie wysokim ryzykiem obarczone są osoby, u których dochodzi do częstych urazów głowy (np. bokserzy) [7]. Inne modyfikowalne czynniki ryzyka to: niski poziom wykształcenia formalnego, zaburzenia depresyjne, samotne życie, brak lub znacznie ograniczone kontakty towarzyskie, a ponadto niska aktywność fizyczna, otyłość, dieta bogata w nasycone tłuszcze, palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu.

Objawy, rozpoznanie i leczenie choroby Alzheimera

Stopniowo narastające zaburzenia funkcji poznawczych, obejmujące pamięć i inne domeny, które prowadzą do niepełnosprawności, zależności od otoczenia i finalnie śmierci, są typowymi objawami choroby Alzheimera. Najczęstszym wczesnym objawem AD, występującym w większości przypadków, jest upośledzenie pamięci świeżej ze stosunkowo dobrze zachowaną, przynajmniej w pierwszych fazach choroby, pamięcią długotrwałą, która z upływem czasu również ulega uszkodzeniu [8]. Wraz z postępem choroby mogą się dołączyć zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz zaburzenia językowe. W tej grupie chorych często stwierdza się również zaburzenia zachowania, głównie w postaci zaburzeń depresyjnych, apatii, dysforii, nadmiernego pobudzenia, zaburzeń snu z odwróceniem rytmu dobowego oraz zaburzeń odżywiania. Dużym wyzwaniem terapeutycznym są czasami trudne do opanowania zaburzenia psychotyczne, zwykle w postaci urojeń o charakterze prześladowczym, niewierności czy okradania. Omamy wzrokowe są spotykane znacznie rzadziej. Rutynowe badanie neurologiczne w początkowym okresie choroby zwykle nie wykazuje nieprawidłowości. W bardziej zaawansowanych stadiach można natomiast stwierdzić obecność objawów pozapiramidowych, takich jak sztywność mięśniowa, zaburzenia postawy i chodu. Przyżyciowe rozpoznanie AD jest rozpoznaniem przede wszystkim klinicznym i opiera się obecnie na kryteriach Narodowego Instytutu Starzenia i Towarzystwa Alzheimerskiego (*National Institute on Aging and Alzheimer's Association* – NIA-AA) z 2011 r. [9], które uwzględniają między innymi progresję

objawów w czasie, amnestyczny lub językowy charakter deficytów poznawczych i wykluczenie innych, rzadszych przyczyn otępień. W diagnostyce AD kluczowa jest ocena neuropsychologiczna pozwalająca na obiektywne wykazanie deficytów funkcji poznawczych. Do najpopularniejszych i najprostszych narzędzi przesiewowych należą *Krótką skalę oceny stanu psychicznego (Mini Mental State Examination – MMSE)* [10] oraz *Test rysowania zegara* [11]. Są to łatwe i szybkie do przeprowadzenia testy, których wykonanie po odpowiednim przeszkoleniu zajmuje badającemu jedynie kilkanaście minut [12]. Należy zwrócić uwagę na bardzo ważną rolę lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej we wczesnym wykrywaniu otępień. Dzięki wieloletniemu, regularnemu kontaktowi z pacjentami są oni w stanie dostrzec pierwsze niepokojące objawy, które mogą sugerować rozwój deficytów poznawczych, a po ich potwierdzeniu w wyżej wymienionych testach przesiewowych skierować chorego odpowiednio wcześniej na dalsze badania.

U każdego chorego ze stwierdzonymi zaburzeniami poznawczymi należy najpierw wykonać podstawowe badania biochemii i morfologii krwi pozwalające wykluczyć potencjalnie odwracalne przyczyny, takie jak: niedobory witaminowe (zwłaszcza witaminy B₁₂), zaburzenia hormonalne (np. niedoczynność tarczycy) oraz zaburzenia funkcji narządów mięszszowych (uszkodzenie wątroby i/lub nerek). Konieczne jest wykonanie diagnostyki obrazowej ośrodkowego układu nerwowego, co najmniej badanie tomografii komputerowej głowy, a optymalnie rezonansu magnetycznego mózgu (MRI). Obecnie jednak badania te są refundowane tylko po zleceniu przez specjalistę [13]. Badania obrazowe pozwalają wykluczyć wtórne przyczyny otępień, takie jak guzy mózgu czy przewlekłe krwaki podtwardówkowe, a dodatkowo MRI umożliwia precyzyjniejsze określenie zaawansowania i topografii zaników mózgowych. Przy wątpliwościach diagnostycznych, zwłaszcza we wczesnej fazie choroby, można oznaczyć w płynie mózgowo-rdzeniowym stężenia β -amyloidu oraz białka tau i p-tau, a w celu wykluczenia choroby Creutzfeldta-Jakoba – obecność białka 14-3-3 [14]. W diagnostyce różnicowej AD należy uwzględnić przede wszystkim otępienie naczyniopochodne oraz inne rzadsze choroby neurozwyrodnieniowe, takie jak otępienie z ciałami Lewy'ego oraz otępienie czołowo-skroniowe.

Nie jest znane leczenie przyczynowe AD, obecnie stosowane leki działają jedynie objawowo. Rekomendowane są dwie grupy substancji: inhibitory

esterazy acetylocholinowej (w Polsce dostępne są preparaty rywastygminy i donepezilu) oraz niekompetycyjny antagonist receptoru NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), czyli memantyna [15]. Pierwsze z nich są refundowane i zalecane do stosowania w otępieniu łagodnym i umiarkowanym, natomiast memantyna powinna być stosowana w otępieniu umiarkowanym i ciężkim (nie jest refundowana w żadnym ze wskazań). Możliwe jest łączenie leków z obu grup, co zgodnie z wynikami części badań może dawać lepszy efekt terapeutyczny ze względu na ich synergistyczne działanie. Przed rozpoczęciem leczenia warto poinformować rodzinę, że nie należy się spodziewać spektakularnej poprawy ani zahamowania postępu choroby, a jedynie lepszej kontroli objawów, a dodatkowo zmniejszenia zaburzeń zachowania i nastroju. Leczenie powinno być kontynuowane stale. W ostatniej, zaawansowanej fazie choroby, gdy ocena funkcji poznawczych nie będzie już możliwa, należy rozważyć odstawienie leków prokognitywnych, w każdym przypadku biorąc pod uwagę bilans korzyści i strat związanych z przerwaniem leczenia.

COVID-19 a choroba Alzheimerera

Uważa się, że osoby cierpiące na otępienie mają znacznie większe ryzyko zachorowania na COVID-19 w porównaniu z ludźmi zdrowymi [16]. Co więcej, najnowsze badania zdają się potwierdzać niepokojący fakt, że otępienie może być niezależnym czynnikiem ryzyka śmierci z powodu COVID-19 [17]. Niektóre metaanalizy wskazują, że śmiertelność osób z otępieniem może być nawet trzykrotnie większa w porównaniu z grupą bez otępienia [18]. Dodatkowo u tych chorych w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 częściej pojawiają się objawy psychiatryczne, a rzadziej występują duszność, biegunka, bóle mięśni, dreszcze czy nudności [19]. Gorszy przebieg infekcji SARS-CoV-2 i rokowanie u osób z otępieniem może wynikać z niższej ogólnej odporności oraz częstszego współwystępowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy oraz większej zapadalności na bakteryjne zapalenie płuc. Osoby z otępieniem są też częściej rezydentami domów opieki, w których powstają liczne ogniska endemiczne SARS-CoV-2.

Kolejnym mechanizmem, który może być zaangażowany w większą śmiertelność na COVID-19 wśród chorych z otępieniem, jest bezpośredni wpływ wirusa na komórki nerwowe. SARS-CoV-2 dostaje się do komórek gospodarza przez receptory dla enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2) [20]. Wstępne doniesienia wykazały zwiększoną aktyw-

ność ACE2 w mózgach chorych na AD [21], co przy współistniejącej infekcji może prowadzić do zwiększenia stresu oksydacyjnego oraz powstawania reaktywnych form tlenu i w efekcie do uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego.

Z powodu pandemii COVID-19 znacznie pogorszył się dostęp pacjentów zarówno do podstawowej, jak i specjalistycznej opieki medycznej. Bardzo cennym narzędziem w dobie pandemii okazała się telemedycyna, która umożliwiła utrzymanie stałego kontaktu lekarzy z pacjentami [22]. Niestety dla wielu osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, zwłaszcza samotnych i bez stałych opiekunów, teleporady są niewystarczające i często bardzo trudne do przeprowadzenia. Dla takich pacjentów już sama rozmowa telefoniczna może być dużym wyzwaniem, nie wspominając o wykorzystaniu bardziej zaawansowanych technicznie środków przekazu. Obecność zorientowanego co do stanu chorego opiekuna w dużym stopniu pomaga w przeprowadzeniu telewizyty, ale pacjenci z otępieniem nie zawsze potrafią właściwie opisać swoje objawy i niektóre symptomy mogą zostać przeoczone bez odpowiedniego badania lekarskiego.

Wielu pacjentów ze strachu przed zakażeniem SARS-CoV-2 rezygnuje z zaplanowanych hospitalizacji, zabiegów czy porad specjalistycznych, co może prowadzić do opóźnienia diagnostyki i leczenia wielu chorób, również otępiennych. Podczas pandemii COVID-19 obserwujemy opóźnienie czasu zgłaszania się chorych z podejrzeniem otępienia na diagnostykę, co istotnie wpływa na możliwości rozpoczęcia efektywnej terapii objawowej. Bardzo ważną stała się rola lekarzy POZ w zakresie dbałości o kontynuację farmakoterapii otępienia ustalonej przez lekarza specjalistę. Niestety w wielu przypadkach chorzy z otępieniem, zwłaszcza przy ograniczonym dostępie do porad specjalistycznych, pozostają na małej, nieterapeutycznej dawce leku, a nawet odstawiają lek, co zdecydowanie negatywnie wpływa na efekt kliniczny.

Istotnym problemem podczas pandemii u chorych cierpiących na AD i inne otępienia jest brak zrozumienia obecnej sytuacji, konieczności zachowania dystansu społecznego, zwiększonego rygoru sanitarnego czy obowiązku noszenia maseczek na twarzy. Chorzy z ograniczonymi możliwościami poznawczymi mają trudności z rozpoznawaniem własnych bliskich, gdy ich twarze są zasłonięte maseczkami [23]. Nie wiedzą też, dlaczego nie mogą się zobaczyć ze swoimi dziećmi czy wnukami. Problem ten ma największe znaczenie w domach opieki, gdzie

chorzy często przez wiele miesięcy są odcięci od możliwości kontaktu z bliskimi. Istotnie ograniczony jest też dostęp do rehabilitacji funkcji poznawczych, zajęć terapeutycznych w domach dziennego pobytu czy aktywności fizycznej na świeżym powietrzu, które to działania prowadzone regularnie pozwalają na dłuższe zachowanie samodzielności i czasową stabilizację zaburzeń funkcji poznawczych. W tej sytuacji najważniejsza jest rola opiekuna, który powinien cierpliwie tłumaczyć choremu zaistniałą sytuację i wielokrotnie przypominać o konieczności zachowania odpowiedniego reżimu sanitarnego i dystansu społecznego. Cenną pomocą mogą się okazać duże kartki porozwieszane w różnych częściach mieszkania, zwłaszcza w toalecie czy łazience, zawierające obrazkowe przypomnienia o konieczności częstego mycia rąk [24].

Wykazano, że w czasie obowiązkowej izolacji społecznej (*lockdownu*) następuje szybsze pogorszenie funkcji poznawczych u chorych na AD w porównaniu z okresem przed epidemią [25]. Pogorszenie dotyczy również stanu psychicznego chorych. Podczas izolacji może dochodzić do nasilenia depresji, apatii, zaburzeń snu lub przeciwnie – mogą się pojawiać epizody pobudzenia czy nawet ostre epizody psychotyczne. Należy zauważyć, że pogorszenie stanu mentalnego chorych na AD, w tym pogorszenie funkcji poznawczych, pobudzenie i ostre psychozy, w bardzo wielu przypadkach są wtórne do zaburzeń ogólnoustrojowych, takich jak zaburzenia elektrolitowe czy rozwój infekcji. Nawet niezbyt nasilone nieprawidłowości somatyczne, często niezgłaszane przez chorych lub niezab obserwowane przez opiekunów, mogą być przyczyną nasilenia objawów AD. Infekcja SARS-CoV-2 nie jest wyjątkiem, dlatego zwłaszcza podczas nagłego pogorszenia funkcji poznawczych u chorych z AD lub wystąpienia ostrych objawów psychotycznych rekomendujemy wykonanie testu PCR w kierunku COVID-19. Nie należy również zapominać o negatywnym wpływie pandemii na zdrowie psychiczne opiekunów chorych [26].

Po wykluczeniu somatycznych przyczyn zaburzeń psychicznych należy podjąć działania mające na celu zidentyfikowanie i wyeliminowanie przyczyn pobudzenia chorego, np. zmiana środowiska czy niezaspokojenie potrzeb emocjonalnych. W razie nieskuteczności działań nefarmakologicznych, stwierdzenia zachowań pogarszających bezpieczeństwo oraz powodujących cierpienie chorego i opiekuna należy rozważyć włączenie leczenia farmakologicznego [27]. Przed zleceniem dodatkowych leków należy się upewnić, czy chory z otę-

pieniem zażywa leki prokognitywne regularnie i w odpowiednich dawkach. Jeśli pacjent nie jest w stanie przyjąć leków doustnie w formie tabletek czy kapsułek ze względu na zaawansowanie choroby i zaburzenia połykania, celowa może być zmiana formy leku na system transdermalny lub roztwór doustny. Lekiem skutecznym i o dobrym profilu bezpieczeństwa w opanowywaniu pobudzenia u osób z AD jest tiapryd w dawce dobowej 50–200 mg [28]. W przypadku jego nieskuteczności wskazana może być zmiana leku na kwetiapinę (50–150 mg/dobę) lub risperidon (0,5–2 mg/dobę). W żadnym wypadku nie należy przewlekle stosować haloperidolu ze względu na jego niski profil bezpieczeństwa i szybkie wyzwalanie objawów pozapiramidowych [29]. W wyjątkowych sytuacjach, gdy pobudzenie pacjenta stanowi niebezpieczeństwo dla niego samego i otoczenia, dopuszczalne jest doraźne użycie tego leku w niskiej dawce (1 mg/dobę). Przy dominującym lęku można zastosować stosunkowo bezpieczną i dobrze tolerowaną hydroksyzynę. Należy pamiętać, że przy bardzo nasilonych zaburzeniach lękowych można rozważyć użycie benzodiazepin, lecz jedynie krótkotrwałe ze względu na ryzyko pogorszenia funkcji poznawczych, rozwinięcia tolerancji i uzależnienia oraz na możliwą paradoksalną reakcję w postaci nasilenia pobudzenia [30]. Benzodiazepiny o długim czasie działania i wysokim potencjale uzależniającym, takie jak alprazolam i lorazepam, nie powinny być stosowane w tej grupie chorych. Jeśli występują zaburzenia snu, zasadne może być dołączenie do terapii melatoniny, trazodonu lub mirtazapiny [31]. Bardzo istotne jest wczesne zaszczepienie chorych z otępieniem, co pozwala zmniejszyć ryzyko zachorowania i ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 w tej szczególnie narażonej grupie [32]. Choroba Alzheimera nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia. Otępienie znajduje się na liście chorób przewlekłych w Narodowym Programie Szczepień przeciw COVID-19. Szczepienie jest również zalecane jako priorytetowe przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne i wiele zagranicznych towarzystw alzheimerowskich, w tym brytyjskie i amerykańskie [33].

Podsumowanie

Bardzo dużą i ciągle zwiększającą się grupę pacjentów poradni POZ stanowią chorzy z różnymi rodzajami otępienia, w tym z AD. Ze względu na ograniczenia związane z pandemią opieka nad tymi chorymi, już wyjściowo trudna, stała się jeszcze większym wyzwaniem. Z uwagi na pogorszenie

dostępu do porad specjalistycznych oraz w związku z narastającymi obawami chorych przed korzystaniem z diagnostyki w warunkach szpitalnych istotnie zwiększyła się rola lekarzy POZ we wczesnym wykrywaniu pierwszych objawów otępień oraz kierowaniu pacjentów na specjalistyczną diagnostykę. Nie sposób przecenić również roli lekarzy POZ w codziennej opiece nad pacjentami, wsparciu psychicznym zarówno chorych, jak i ich opiekunów oraz rozwiązywaniu wielu problemów zdrowotnych, na które narażeni są chorzy z otępieniem. Jednocześnie należy pamiętać, że pacjenci z AD stanowią szczególną grupę, która wymaga uważnego podejścia pod kątem doboru leków, z wyważeniem korzyści z ich stosowania w odniesieniu do potencjalnych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook. Estimating the prevalence of dementia in Europe 2019; 108.
2. Rhodius-Meester HFM, Tijms BM, Lemstra AW i wsp. Survival in memory clinic cohort is short, even in young-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 726-728.
3. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* 2020; 20: 1742.
4. Perkovic MN, Videtic Paska A, Konjevod M i wsp. Epigenetics of Alzheimer's disease. *Biomolecules* 2021; 11: 195.
5. Cannon-Albright LA, Foster NL, Schliep K i wsp. Relative risk for Alzheimer disease based on complete family history. *Neurology* 2019; 92: e1745-e1753.
6. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV i wsp. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 2019; 26: 33.
7. Mendez MF. What is the Relationship of Traumatic Brain Injury to Dementia? *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 667-681.
8. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M i wsp. Alzheimer's disease. *Lancet* 2021; 6736: 32205.
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H i wsp. The diagnosis of dementia 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* 2011; 7: 263-269.
10. Pangman VC, Sloan J, Guse L. An examination of psychometric properties of the Mini-Mental State Examination and the standardized Mini-Mental State Examination: Implications for clinical practice. *Appl Nurs Res* 2000; 13: 209-213.
11. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135-140.
12. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC i wsp. 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) 2020. PMID: 32129963
13. Furtner J, Prayer D. Neuroimaging in dementia. *Wien Med Wochenschr* 2021; doi: 10.1007/s10354-021-00825-x.

14. Sancesario GM, Bernardini S. How many biomarkers to discriminate neurodegenerative dementia? *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 314-326.
15. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH i wsp. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2015; 22: 889-898.
16. Wang QQ, Davis PB, Gurney ME, Xu R. COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US Alzheimers Dement 2021; doi: 10.1002/alz.12296.
17. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J i wsp. Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2020; 75: 2224-2230.
18. Saragih ID, Saragih IS, Batubara SO, Lin CJ. Dementia as a Mortality Predictor among Older Adults with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Study. *Geriatr Nurs* 2021; doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.03.007.
19. Harb AA, Chen R, Chase HS i wsp. Clinical features and outcomes of patients with dementia compared to an aging cohort hospitalized during the initial New York City COVID-19 wave. *J Alzheimers Dis* 2021; doi: 10.3233/jad-210050.
20. Tai W, He L, Zhang H i wsp. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 613-620.
21. Ding Q, Shults NV, Gychka SG i wsp. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in brains with alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1687.
22. Kronenfeld JP, Penedo FJ. Novel coronavirus (COVID-19): telemedicine and remote care delivery in a time of medical crisis, implementation, and challenges. *Transl Behav Med* 2021; 11: 659-663.
23. Gil R, Arroyo-Anlló EM. Alzheimer's disease and face masks in times of COVID-19. *J Alzheimers Dis* 2021; 79: 9-14.
24. Łuc M, Szcześniak D, Trypka E i wsp. SARS-CoV-2 pandemic and the population with dementia. Recommendations under the auspices of the Polish Psychiatric Association [Pandemia SARS-CoV-2 a populacja osób z otępieniem. Rekomendacje pod patronatem Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego]. *Psychiatr Pol* 2020; 54: 421-436.
25. Ismail II, Kamel WA, Al-Hashel JY. Association of COVID-19 pandemic and rate of cognitive decline in patients with dementia and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Gerontol Geriatr Med* 2021; 7: 23337214211005223.
26. Dourado MCN, Belfort T, Monteiro A i wsp. COVID-19: challenges for dementia care and research. *Dement Neuropsychol* 2020; 14: 340-344.
27. Parnowski T, Borzym A, Broczek K i wsp. Rekomendacje leczenia pobudzenia u chorych z otępieniem dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ* 2018; 4: 239-262.
28. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE i wsp. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2017; 15: 81-84.
29. Beach SR, Gross AF, Hartney KE i wsp. Intravenous haloperidol: a systematic review of side effects and recommendations for clinical use. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 67: 42-50.
30. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R i wsp. Benzodiazepines and antidepressants: effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; doi: 10.1002/gps.5494.
31. Voysey ZJ, Barker RA, Lazar AS. The treatment of sleep dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics* 2020; doi: 10.1007/s13311-020-00959-7.
32. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing* 2021; 50: 279-283.
33. Stanowisko ZG PTN ws. szczepień przeciwko wirusowi SARS-CoV-2 pacjentów z chorobami neurologicznymi. 05.01.2021. https://ptneuro.pl/pl/o_ptn/aktualnosci/stanowisko_zg_ptn_ws_szczepien_przeciwko_wirusowi_sars_cov_2_pacjentow_z_chorobami_neurologicznymi

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Joanna Siuda
Katedra i Klinika Neurologii
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
e-mail: jsiuda@sum.edu.pl