

UNIVERSITATEA DE VEST "VASILE GOLDIȘ" DIN ARAD
FACULTATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE ȘI MEDICINA DENTARĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

rezumat

**DEPISTAREA ȘI TRATAMENTUL PRECOCE ÎN DEFICITUL COGNITIV
UȘOR**

Coordonator Științific:

PROF. UNIV. DR. DELIA MARINA PODEA

Doctorand:

CAMELIA GRECU (MILA)

ARAD

2012

CUPRINS

INTRODUCERE	3
PARTEA GENERALĂ	5
Capitolul I. Deficitul cognitiv ușor – definiție, istoric, epidemiologie, etiopatogenie	5
Capitolul II. Deficitul cognitiv ușor – clasificare, modificări neuropatologice	5
Capitolul III. Deficitul cognitiv ușor – diagnostic pozitiv, diagnostic diferențial	5
Capitolul IV. Deficitul cognitiv ușor tratament și evoluție	5
CERCETĂRI PROPRII	6
Capitolul V. IPOTEZA DE LUCRU-OBIECTIVE-REZULTATE-DISCUȚII	6
5.1. Ipoteza de lucru	6
5.2. Obiective	6
5.2.1. <i>Obiectivul principal</i>	6
5.2.2. <i>Obiectivul secundar</i>	6
5.3. Designul cercetării	6
5.4. Rezultate	8
5.4.1. <i>Obiectivul principal</i>	8
5.4.2. <i>Obiectivul secundar</i>	19
5.5. Discuții	20
Capitolul VI: CONCLUZII	21
6.1. <i>Concluzii generale</i>	21
6.2. <i>Valoarea teoretică și practică a tezei de doctorat</i>	22
Bibliografie selectivă	23

INTRODUCERE

Creșterea speranței de viață la nivel mondial este intrinsec legată de fenomenul de îmbătrânire. Îmbătrânirea demografică reprezintă fenomenul de creștere a numărului de persoane vârstnice (peste 60 de ani) comparativ cu scăderea semnificativă a celor cu vârsta sub 14 ani, precum și cu modificări ne semnificative ale numărului celor din grupul de vârstă 15 și 59 ani. Fenomenul de îmbătrânire demografică are implicații în plan epidemiologic, patologic și socio-economic. Creșterea numărului populației vârstnice este întâlnită atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare din America de Sud și Asia. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (2009) populația vârstnică se va dubla ajungând în 2025 la 1,2 miliarde de vârstnici. În 2030 populația Europei va avea 34,7 milioane de indivizi cu vârsta peste 80 de ani comparativ cu un număr de 18,8 milioane vârstnici înregistrat în 2005.

În România populația cea mai îmbătrânită se afla în 1995 în zona Banatului, însă conform Institutului Național de Statistică în 2010 cele mai "îmbătrânite" zone au fost regiunile Sud-Muntenia și Sud-Vest Oltenia cu ponderi ale populației vârstnice de 16,7% respectiv 16,5%. Din punct de vedere socio-demografic zona rurală este mai afectată comparativ cu cea urbană, aproximativ 19% din populația rurală a depășit vârsta de 65 de ani. În iulie 2010, în țara noastră, ponderea populației vârstnice ajunsese la 14,9% comparativ cu anul 1992 când era de 11%. Se estimează că până în 2030 populația tânără va scădea ajungând la 9,2% iar ponderea populației vârstnice va crește până la 28,8%. În 2050 populația vârstnică ar putea reprezenta 31,5% din totalul populației României. Cauzele îmbătrânirii populației în România sunt scăderea natalității, fenomenul de emigrare masivă și creșterea speranței de viață.

Creșterea numărului de vârstnici asociată cu creșterea prevalenței tulburărilor cognitive, inclusiv a demenței, implică creșterea cheltuielilor pentru sănătate, populația de vârstă a treia fiind principalul consumator de servicii medicale. Creșterea costurilor de sănătate implică atât creșterea costurilor directe (tratament medicamentos, servicii sociale, îngrijire continuă) cât și a celor indirecte determinate de scăderea productivității și în final de pierderea locului de muncă inițial pentru pacient și ulterior pentru unii membri ai familiei. În afara costurilor financiare familia pacientului se confruntă cu un impact emoțional puternic și apariția secundară a unor tulburări psihiatrice: depresie, anxietate, tulburări de adaptare. În Europa în anul 2000 s-au înregistrat aproximativ 8 milioane de cazuri de demență. Încă din anul 1988, Organizația Mondială a Sănătății

(OMS) a inclus problemele îmbătrânirii printre primele cinci probleme de sănătate ale lumii, alături de bolile cardiovasculare, cancer, SIDA și patologia legată de alcool.

Deficitul cognitiv ușor a fost definit ca fiind starea clinică caracterizată prin declin al funcției cognitive mai mare decât declinul așteptat pentru o anumită vârstă și pentru un anumit nivel educațional, care nu interferă cu activitățile zilnice ale individului.

Deteriorarea cognitivă include afectarea mai multor funcții psihice și anume: memoria, gândirea, atenția, concentrarea, rezolvarea problemelor, capacitatea de abstractizare și de secvențializare a acțiunilor, controlul emoțional și motivația. În același timp deficitul cognitiv ușor este considerat a fi o etapă de tranziție între deficitul cognitiv asociat vârstei și demență. Unii autori (Dubois și colaboratorii 2004, 2010) consideră această entitate ca fiind stadiul prodromal al demenței Alzheimer. Dintre indivizii cu deficit cognitiv ușor aproximativ 50-80% dezvoltă în evoluție demență. În decursul unui an un procent de 6-25% dintre pacienții cu deficit cognitiv ușor evoluează spre demență comparativ cu vârstnicii fără deficit cognitiv ușor a căror rată de progresie este de 1-2%. Există de asemenea date că rata de progresie a deficitului cognitiv ușor este de 10-17% anual, ajungând la o progresie de 50% în 5 ani și de 100% în 10 ani.

Datele sus-menționate subliniază necesitatea diagnosticului precoce al deficitului cognitiv ușor, precum și instituirea cât mai rapidă a unui tratament adecvat în scopul îmbunătățirii funcției cognitive globale a individului pentru a încetini progresia spre demență. Diagnosticul și tratamentul precoce ar îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților scăzând implicit costurile de îngrijire ale vârstnicului. Recunoașterea de către pacient, familie și medicul generalist a simptomelor caracteristice deficitului cognitiv ușor, adesea ignorate sau etichetate ca simptome ale îmbătrânirii normale, precum și tratamentul adecvat al acestora ar conduce la scăderea numărului de cazuri de demență înregistrate.

În prezent nu există un tratament standardizat al deficitului cognitiv ușor, identificarea unor tratamente cu eficacitate clinică ar reprezenta un element fundamental în managementul disfuncțiilor cognitive.

Cuvinte cheie: îmbătrânire demografică, deficit cognitiv ușor, demență, tratamentul deficitului cognitiv ușor

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I. Deficitul cognitiv ușor – definiție, istoric, epidemiologie, etiopatogenie

Deficitul cognitiv ușor a fost definit ca fiind starea clinică caracterizată prin declin al funcției cognitive mai mare decât declinul așteptat pentru o anumită vârstă și pentru un anumit nivel educațional, care nu interferă cu activitățile zilnice ale individului. Pacienții prezintă tulburări de memorie, atenție, limbaj care sunt cuantificabile prin teste psihologice la care performanța pacientului este scăzută comparativ cu un individ cu funcții cognitive intacte. Aceste modificări, mai sus menționate, sunt sesizabile de către anturaj însă nu interferă semnificativ cu activitățile zilnice ale individului.

Capitolul II intitulat **Deficitul cognitiv ușor – clasificare, modificări neuropatologice** prezintă succint în prima parte clasificarea deficitului cognitiv ușor iar în cea de a doua parte sunt prezentate modificările fiziopatologice ale acestuia.

Capitolul III face referire la etapele de evaluare și examinare a pacienților cu deficit cognitiv ușor în vederea stabilirii diagnosticului de deficit cognitiv ușor precum și efectuarea diagnosticului diferențial.

Capitolul IV Deficitul cognitiv ușor tratament și evoluție descrie posibilele alternative terapeutice în deficitul cognitiv ușor. În prezent nu există tratament specific pentru deteriorarea cognitivă ușoară, tratamentul demenței Alzheimer ar putea fi extrapolat și utilizat la pacienții cu deteriorare cognitivă ușoară însă numai după obținerea unui consens general. Tratamentul adecvat al declinului cognitiv ușor include tratament nonfarmacologic și farmacologic. Tratamentul nonfarmacologic include activitatea fizică, dieta și intervențiile cognitive (psihoterapia, orientarea verbală și comportamentală, trainingul cognitiv și de memorie, terapia prin artă). Tratamentul farmacologic se împarte în tratamentul factorilor de risc și tratamentul farmacologic al simptomelor cognitive. Deficitul cognitiv ușor de obicei are o evoluție progresivă spre agravare și instalarea demenței, în cele mai multe cazuri demență Alzheimer dar și alte forme de demență: vasculară, cu corpi Lewi. Rata de progresie a deficitului cognitiv ușor este de 10-17 % în decursul unui an și poate să ajungă până la 100% în 10 ani. Studiile populaționale efectuate au demonstrat că evoluția deficitului cognitiv nu este doar înspre agravare, existând un procent de aproximativ 20-25% dintre pacienți la care în urma tratamentului s-a observat regresia deficitului cognitiv. (Petersen și colab. 2001, Rosenberg et. Al 2006) În funcție de tipul deficitului cognitiv ușor acesta se poate deteriora

instalându-se demența de diferite tipuri.

CERCETĂRI PROPRII

Capitolul V. Ipoteza De Lucru-Obiective-Designul cercetării-Rezultate-Discuții

5.1. Ipoteza de lucru

Creșterea speranței de viață la nivel mondial a determinat creșterea numărului de persoane vârstnice cu deficit cognitiv ușor implicat a persoanelor diagnosticate cu demență ducând astfel la o creștere spectaculoasă a costurilor globale de îngrijire ale vârstnicului. Întrucât deteriorarea cognitivă ușoară este un stadiu de tranziție între statusul cognitiv normal și demență este important ca aceasta să fie diagnosticată și tratată cât mai precoce pentru a încetini evoluția declinului cognitiv spre demență.

5.2. Obiective

5.2.1. Obiectivul principal:

▲ depistarea prin screening și tratamentul precoce al deteriorării cognitive ușoare

Depistarea prin screening a deficitului cognitiv ușor la pacienții vârstnici, peste 60 de ani cărora le-am administrat diferite tratamente farmacologice cu scopul de a preveni progresia declinului cognitiv spre demență. Tratamentul administrat precoce duce la îmbunătățirea funcției cognitive și a funcționalității socio-profesionale a pacientului. Ameliorarea evoluției deficitului cognitiv determină scăderea numărului de persoane diagnosticate cu demență, a numărului pacienților instituționalizați, a costurilor globale și specifice de îngrijire ale vârstnicilor și la creșterea calității vieții atât a pacientului cât și a membrilor de familie ale acestuia

5.2.2. Obiectivul secundar:

Obiectivul secundar a fost evaluarea cauzelor de întrerupere prematură a cercetării. Această întrerupere prematură a cercetării, implicat a tratamentului medicamentos s-a datorat efectelor adverse, decesului, pierderii din urmărire a pacienților, stabilirii diagnosticului de demență și a retragerii consimțământului de participare la cercetare.

5.3. Designul cercetării

Cercetarea efectuată este un studiu de tip design longitudinal cu grup de control. Cercetarea evaluează un număr de 250 de subiecți cu vârstă peste 60 de ani, diagnosticați cu deficit cognitiv ușor, care au fost urmăriți și evaluați timp de 2 ani. În această perioadă, în vederea ameliorării

evoluției deficitului cognitiv ușor pacienții au urmat diferite tratamente farmacologice. Cercetarea s-a desfășurat în perioada 2008-2011 cu aprobarea Comitetului de Etică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Arad în acord cu Declarația de la Helsinki (1989) a Asociației Medicale Mondiale.

Pentru evaluarea obiectivului primar am analizat rezultatele obținute de către pacienții care au finalizat cercetarea. Am ales doar grupul de pacienți care au finalizat cercetarea deoarece funcția cognitivă a acestora a putut fi evaluată la terminarea tratamentului farmacologic inițiat. Am comparat 4 grupuri de pacienți care au urmat tratamente medicamentoase diferite timp de 2 ani și anume: primul grup a urmat tratament cu antioxidanți, al doilea grup tratament alternativ, al treilea grup a beneficiat de tratament cu inhibitori de colinesterază iar cel de al patrulea grup a urmat tratament combinat având și un grup de pacienți care nu au primit tratament, acestora fiindu-le urmărită evoluția naturală a deficitului cognitiv. Pacienții au fost urmăriți și evaluați timp de 2 ani la vizita inițială (V1); la 1 lună (V2), la 6 luni (V3), la 1 an (V4) și la 2 ani (V5) de la începerea tratamentului medicamentos specific fiecărui grup.

Pacienții au fost evaluați atât psihometric cât și imagistic utilizându-se următoarele instrumente: Scala de evaluare a stării mintale (MMSE – Mini Mental State Examination), testul desenării ceasului, iar ca investigație imagistică s-a folosit tomografia computerizată. Pe parcursul cercetării pacienții au fost evaluați și cu Scala Impresia Clinică Globală (Clinical Global Impressions - CGI) atât pentru severitate (CGI-S) cât și pentru evaluarea răspunsului terapeutic (CGI-I).

În vederea evaluării obiectivelor secundare am analizat datele tuturor celor 250 de pacienți incluși în cercetarea efectuată date care se referă la efectele adverse înregistrate precum și la cauzele ce au determinat întreruperea tratamentelor administrate.

Analiza statistică a datelor a fost efectuată în aplicația SPSS pentru Windows, versiunea 10. Pentru compararea loturilor de pacienți am folosit metoda One-Way ANOVA și testul post-hoc Scheffe.

5.3.1. Criterii de includere:

1. Vârsta subiecților să fie egală sau mai mare de 60 de ani
2. Pacienții să fie diagnosticați cu deficit cognitiv ușor
3. Scorul MMSE la evaluarea inițială să fie cuprins între 21 și 28 de puncte

5.3.2. Criterii de excludere:

1. Pacienții diagnosticați cu deficit cognitiv moderat sau sever

2. Pacienții cu deficit cognitiv ușor secundar tulburării depresive majore sau schizofreniei
3. Pacienții cu vârsta sub 60 de ani
4. Pacienții cu tumori cerebrale, epilepsie sau alte afecțiuni neurologice
5. Scorul MMSE la evaluarea inițială să fie sau mai mare de 28 de puncte sau mai mic de 21 de puncte

5.4. Rezultate

5.4.1. Obiectivul principal

Inițial cercetarea a cuprins un număr de 250 de pacienți (109 femei=43,6% și 141 bărbați=56,4%) diagnosticați cu deficit cognitiv ușor, care au îndeplinit criteriile de includere. Pacienții au fost împărțiți în 5 grupe a câte 50 astfel: un grup care nu a primit nici un fel de tratament și patru grupuri care au urmat diferite terapii medicamentoase.

Grupul A format din 50 de pacienți (22 femei= 44% și 28 bărbați=56%) care au urmat tratament cu antioxidanți (Vitamina E 800UI/zi);

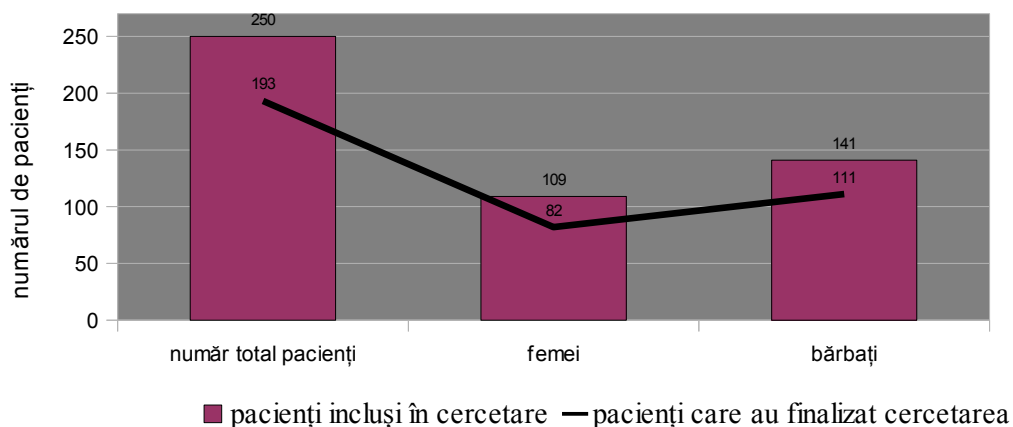
Grupul B – 50 de pacienți (19 femei=38% și 31 bărbați=62%) cărora li s-a administrat Rhodiola-rosea (2 capsule/zi);

Grupul C – 50 pacienți (25 femei=50% și 25 bărbați=50%) care au fost tratați cu inhibitori de colinesterază - Galantamină (16mg/zi);

Grupul D – 50 pacienți (22 femei=44% și 28 bărbați=56%) care au beneficiat de tratament combinat (piracetamum 1600 mg/zi asociat cu Rhodiola-rosea, 2 capsule/zi și Vitamina E 400UI/zi);

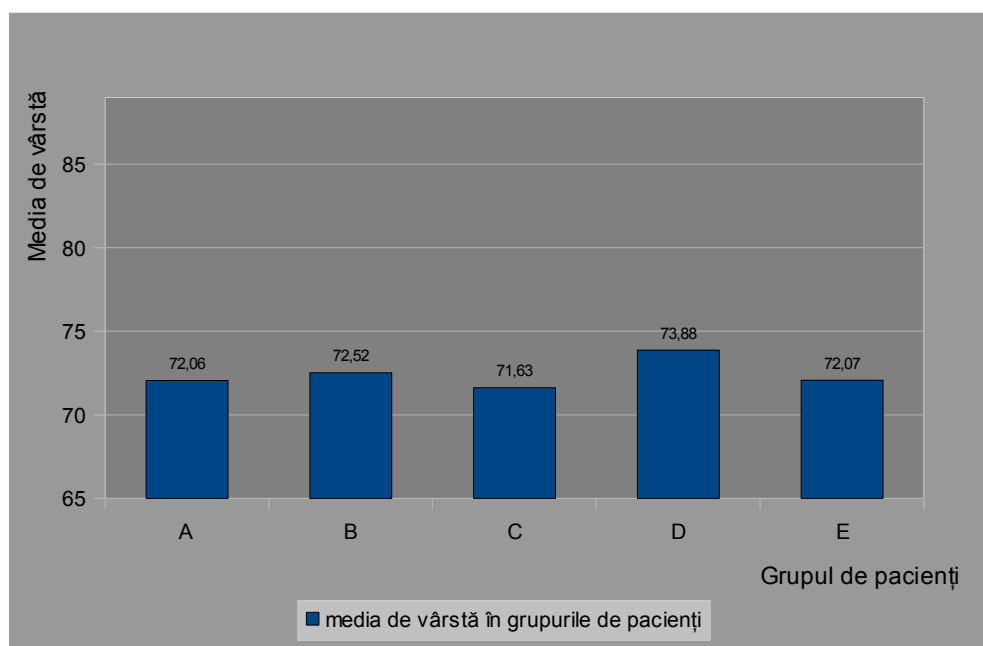
Grupul E, 50 de pacienți (21 femei= 42% și 29 bărbați=58%) care nu au urmat tratament, urmărindu-se evoluția naturală a deficitului cognitiv ușor.

Din totalul de 250 de pacienți doar 193 (82 femei=42,48% și 111 bărbați=57,52%) au finalizat cercetarea: astfel în grupul A 43 de pacienți, în grupul B 44, în grupul C 41 iar în grupurile D și E 36 respectiv 29 pacienți. (grafic 1)



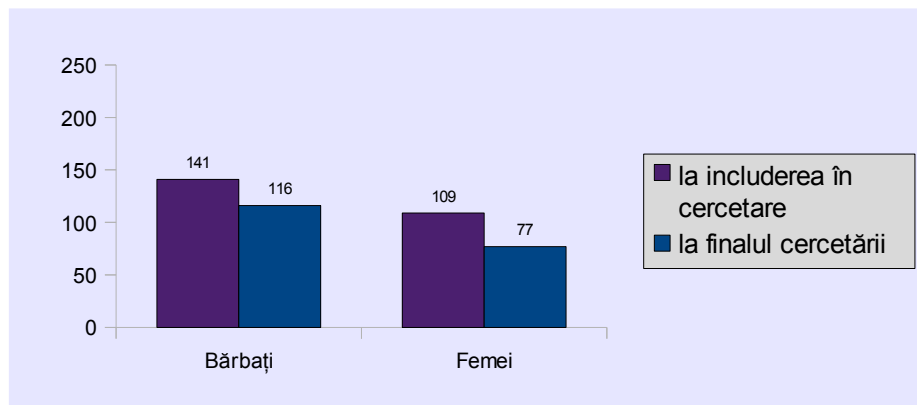
Grafic 1. Reprezentarea grafică a lotului de pacienți incluși în studiu și a pacienților care au finalizat cercetarea

Media de vârstă a pacienților care au finalizat cercetarea a fost de 72,43 de ani, pacienții având vârsta cuprinsă între 60 și 89 de ani. (Grafic 2)



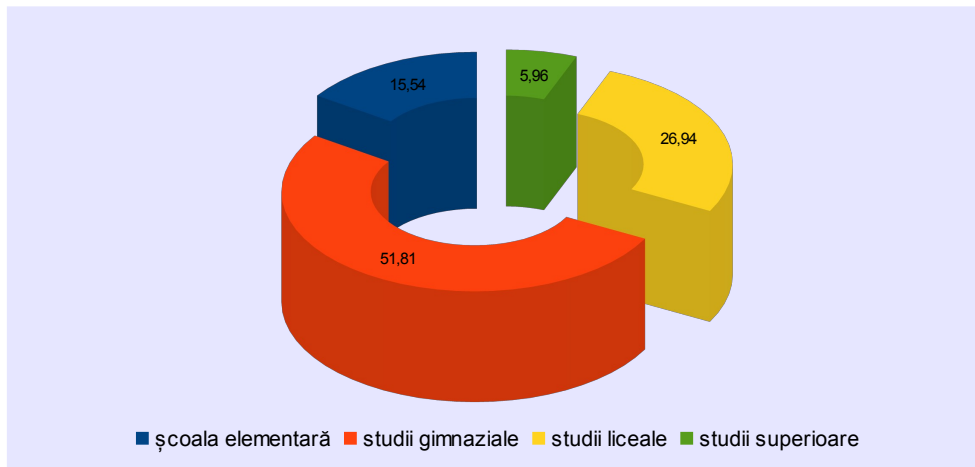
Grafic 2. Media de vârstă a pacienților din loturile incluse în cercetare

Distribuția pe sexe, în toate cele cinci grupuri studiate, au predominat bărbații atât în grupul pacienților incluși inițial în cercetare cât și a celor care au finalizat cercetarea: 56% respectiv 57,51%.(Grafic 3)



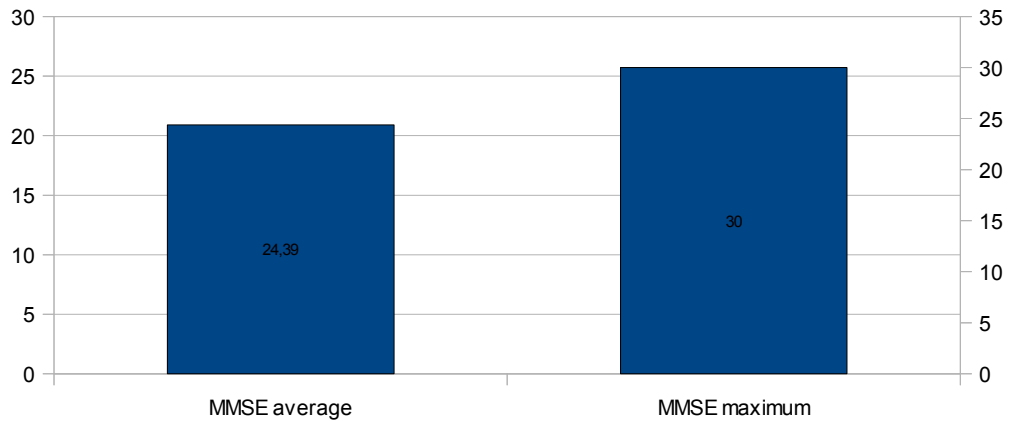
Grafic 3. Distribuția pe sexe

Nivelul educațional al pacienților este prezentat în tabelul 3, în toate cele 5 loturi de pacienți se observă predominanța pacienților cu studii gimnaziale (51,81%), prevalențe mai mici având cei cu studii liceale (26,94%), studii elementare (4 clase primare) (15,54%), cel mai mic procent fiind înregistrat la pacienții cu studii superioare (5,69%). (grafic 4)



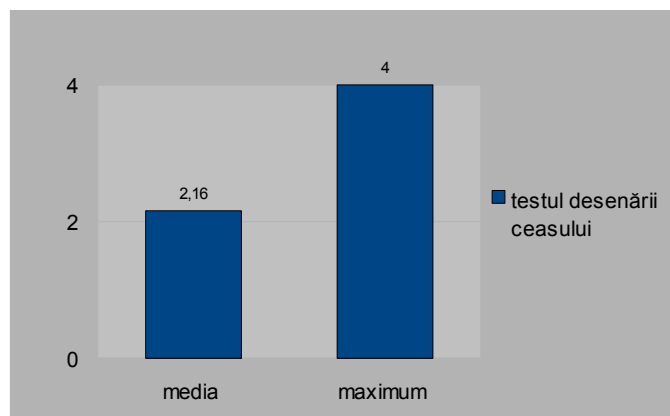
Grafic 4. Distribuția pacienților în funcție de nivelul educațional

Evaluarea funcției cognitive la includere s-a realizat utilizând scala MMSE și testul desenării ceasului. Media scorurilor MMSE la includerea în cercetare a fost 24,39 (deviația standard 2,0820). (grafic 5)



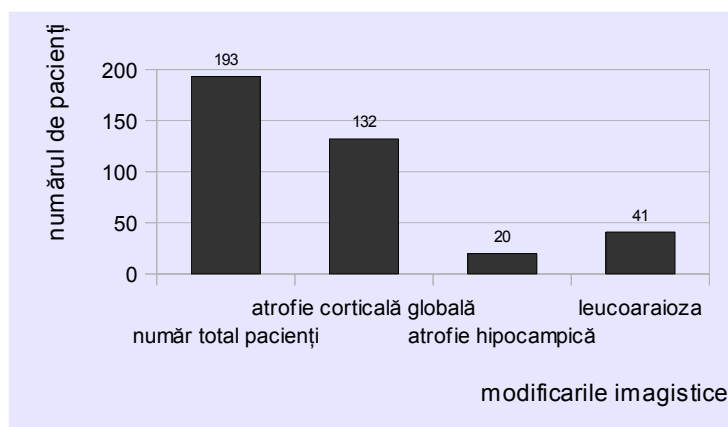
Grafic 5. Reprezentarea grafică a mediei scorurilor MMSE obținute la vizita inițială V1

La evaluarea pacienților cu testul desenării ceasului se obțin rezultate corelabile cu cele obținute la MMSE. La includerea în cercetare media scorurilor obținute a fost de 2,16 puncte (deviația standard fiind 0,6402) fiind mai mică cu 1,84 față de un maxim de 4 puncte. (grafic 6)



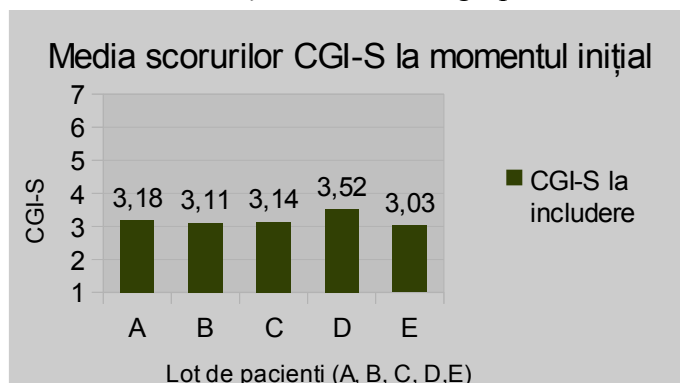
Grafic 6. Scorurile obținute la testul desenării ceasului la vizita inițială V1

La vizita de includere pacienții au fost examinați imagistic, efectuându-se tomografie computerizată, a cărei rezultate au arătat prezența atrofiei corticale globală la 132 de pacienți (68,39%), atrofiei hipocampice la 20 de pacienți (10,36%) și leukoaraoza la 41 de pacienți (21,24%). (grafic 7)



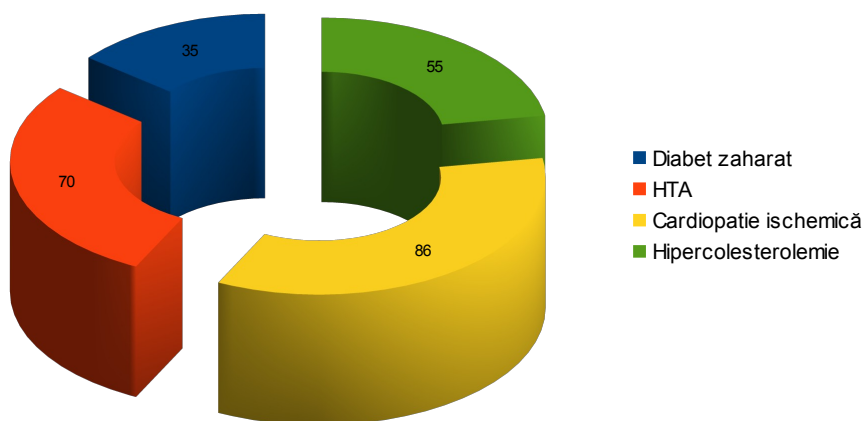
Grafic 7. Reprezentarea grafică a pacienților în funcție de modificările imagistice observate

Un ultim test aplicat pacienților la vizita inițială a fost CGI. Rezultatele obținute au arătat că pacienții aveau o afectare ușoară a funcției cognitive, media scorurilor obținute la aceasta evaluare fiind 3,21 puncte, unde 3 reprezintă conform CGI-S stadiul ”ușor bolnav ”. Figura numărul 8 ilustrează media scorurilor CGI-S obținute în fiecare grup studiat la momentul inițial.



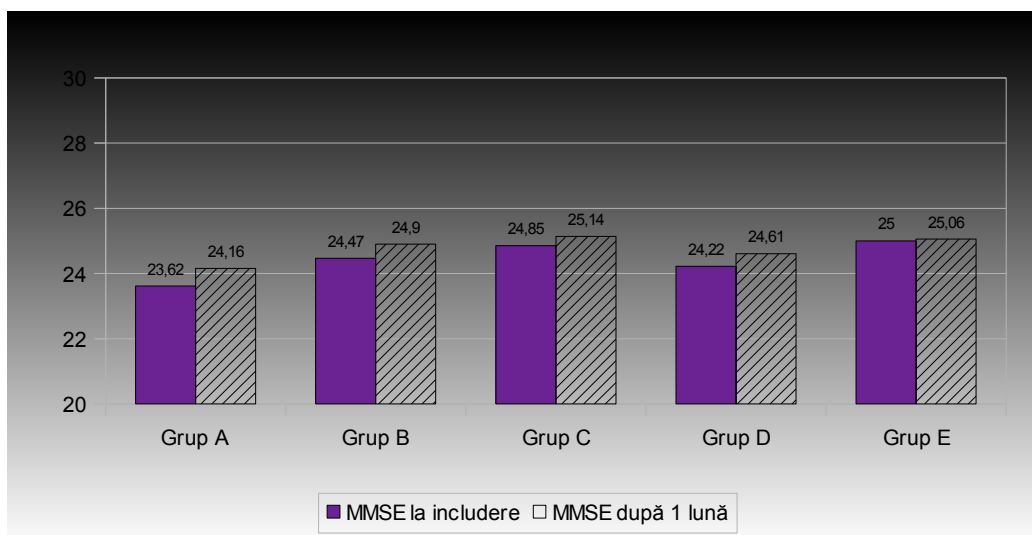
Grafic 8. Reprezentarea grafică a mediei scorurilor CGI-S la vizita inițială (V1)

Evaluarea pacienților la vizita inițială (V1) a inclus și evaluarea istoricului medical al celor 250 de pacienți. Datele obținute prin anamneză au relevat prezența istoricului de diabet zaharat la 35 de pacienți (14%), hipertensiune arterială la 70 de pacienți (28%), cardiopatie ischemică la 86 pacienți (34,4%) și hipercolesterolemie la 55 de pacienți (22%). Pacienții care au prezentat în istoricul medical condițiile amintite mai sus au prezentat valori mai reduse ale scorurilor MMSE, aceasta confirmând datele din literatură privind importanța factorilor de risc în apariția și progresia deficitului cognitiv ușor.

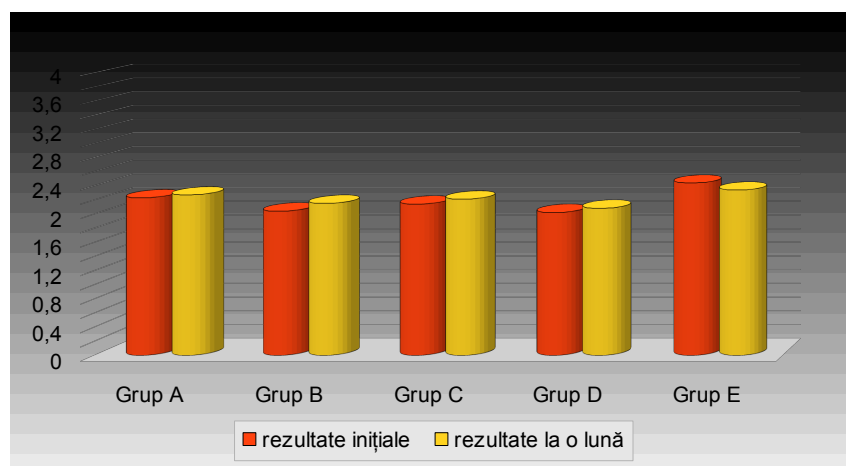


Grafic 9. Reprezentarea grafică a istoricului medical al pacienților

Evaluarea funcției cognitive după o lună de la inițierea tratamentului farmacologic, lot A, B, C, D, indică o ușoară îmbunătățire a scorurilor MMSE precum și a valorilor obținute la testul desenării ceasului. (grafic 10 și 11)



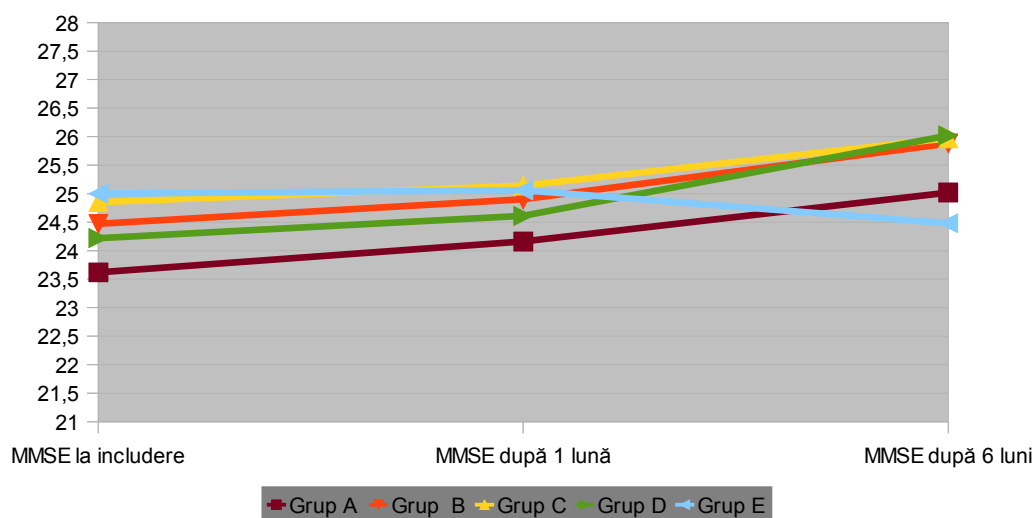
Grafic 10. Evoluția scorurilor MMSE la o lună de la includerea în cercetare (V2)



Grafic 11. Evoluția scorurilor la testul desenării ceasului la V2

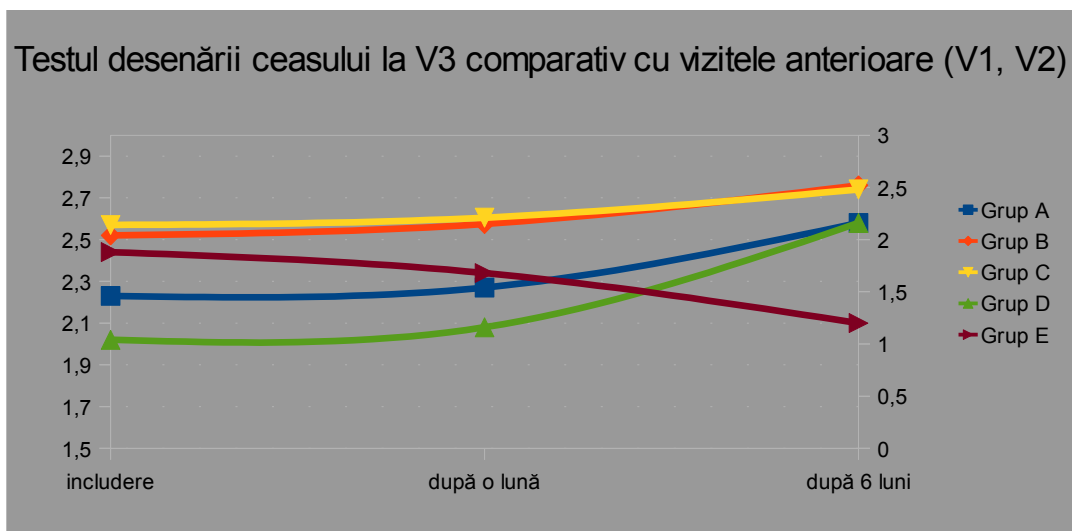
La vizita a doua (V2) comparativ cu vizita inițială (V1) aplicarea scalei de apreciere a impresiei clinice globale (CGI) atât pentru severitate cât și pentru răspunsul terapeutic ilustrează valori aproximativ egale deci nesemnificative din punct de vedere statistic ($p=0.053$, $p>0.05$). Media scorurilor la V2 după aplicarea scalei CGI-I este 3,97 puncte, această valoare fiind aproximativ egală cu 4, itemul 4 pe scala CGI-I indicând absența oricărei modificări, deci din punct de vedere clinic evoluția fiind staționară.

Comparativ cu rezultatele obținute la 1 lună de la includerea în cercetare (V2), scorurile obținute la evaluarea neuropsihologică la 6 luni de la inițierea tratamentului farmacologic (V3) au arătat o îmbunătățire în evoluția disfuncției cognitive. Rezultate pozitive au fost observate la aplicarea MMSE și a testului desenării ceasului în toate grupurile care primesc tratament farmacologic (grupurile A, B, C și D) comparativ cu grupul E care nu a beneficiat de terapie medicamentoasă. Rezultatele celor din grupul E, indică o deteriorare a funcției cognitive. (grafic 12 și 13)



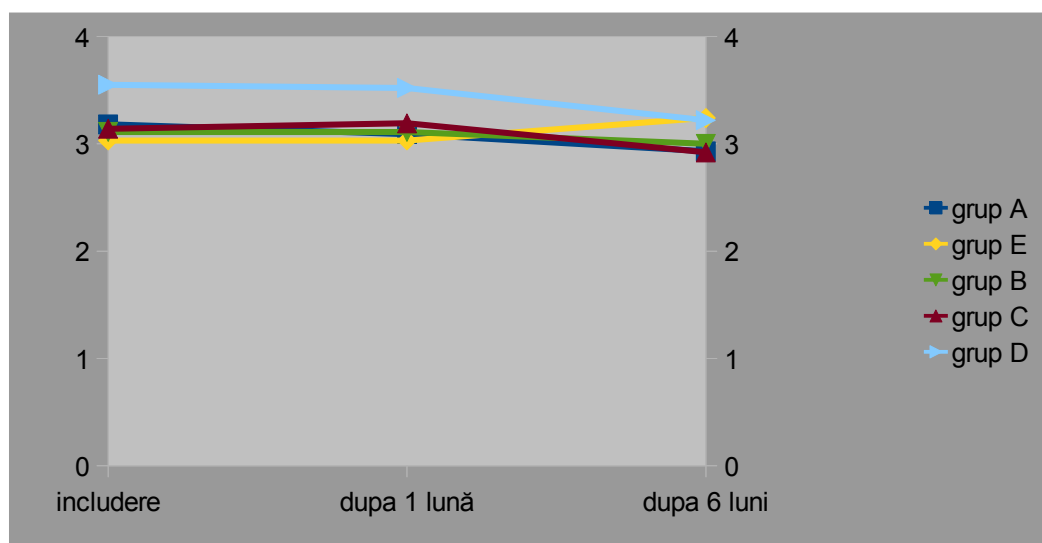
Grafic 12. Evoluția scorurilor MMSE la 6 luni de la includerea în cercetare (V3)

comparativ cu V1 și V2



Grafic 13. Evaluarea deficitului cognitiv ușor conform scorurilor obținute la testul desenării ceasului (V3)

Asemănător rezultatelor obținute la testele neuropsihologice mai sus menționate rezultatele testului CGI-S demonstrează îmbunătățirea funcției cognitive ca urmare a administrării terapiei medicamentoase. (grafic nr. 14)

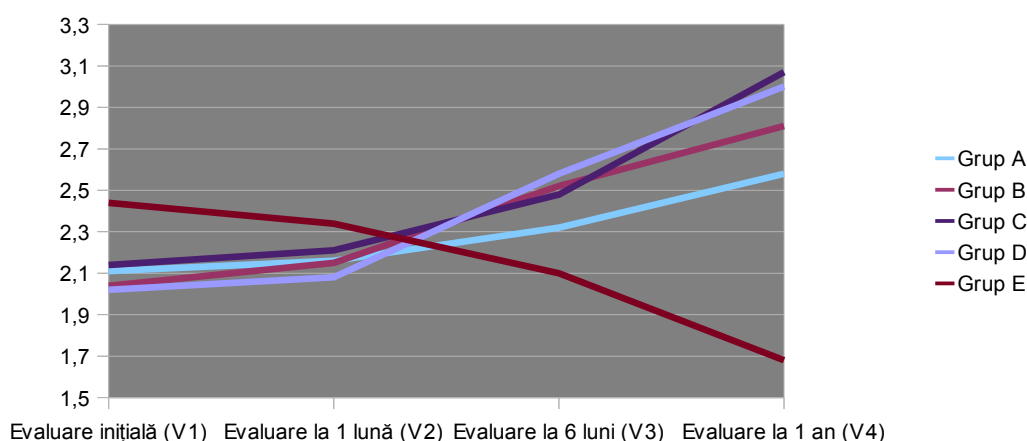


Grafic 14. Dinamica scorurilor CGI-S la V3 comparativ cu V1 și V2

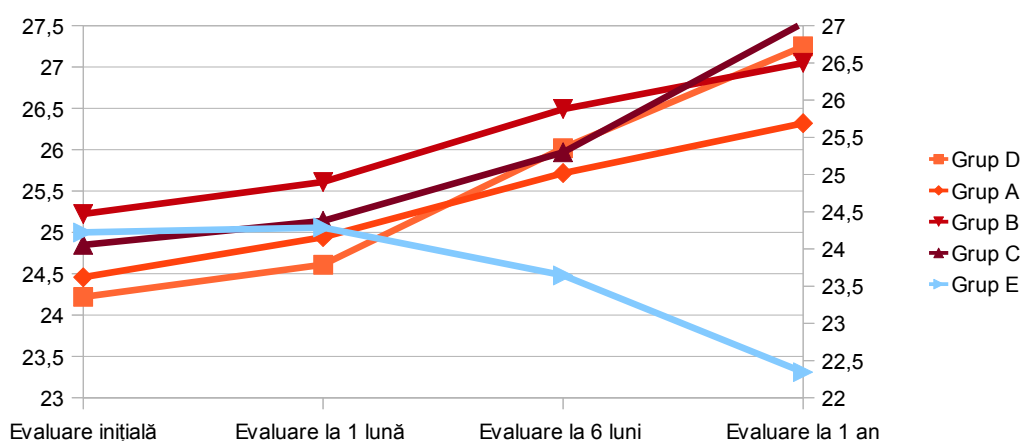
Rezultatele obținute la testele neuropsihologice la vizita efectuată la 6 luni (V3) de la inițierea tratamentului medicamentos au demonstrat ameliorarea funcției cognitive la pacienții din grupurile cărora li s-a administrat tratament farmacologic (A, B, C și D) comparativ cu deteriorarea funcției cognitive la pacienții care nu au urmat tratament (E). Analiza statistică a datelor la acest moment confirmă prezența diferențelor semnificativ statistic între grupurile cercetate ($p=0.000$),

valoare care se păstrează și la finalul cercetării (V5). Rezultatele obținute au fost validate atât în cazul evaluării cu scala MMSE cât și cu Testul desenării ceasului.

La un an de la inițierea tratamentului medicamentos (V4) diferențe semnificativ statistic apar între grupurile de pacienți care beneficiază de tratament farmacologic indiferent de tipul acestuia. Cea mai bună evoluție a fost înregistrată în grupul D, care beneficiază de terapie combinată (antioxidanți, nootrope, tratament alternativ) urmat de grupul C (pacienți care au beneficiat de tratament cu inhibitori de colinesterază). Administrarea inhibitorilor de colinesterază, în cazul de față a Galantaminei, s-a dovedit a fi mai eficace comparativ cu medicația antioxidantă ($p=0,000$)



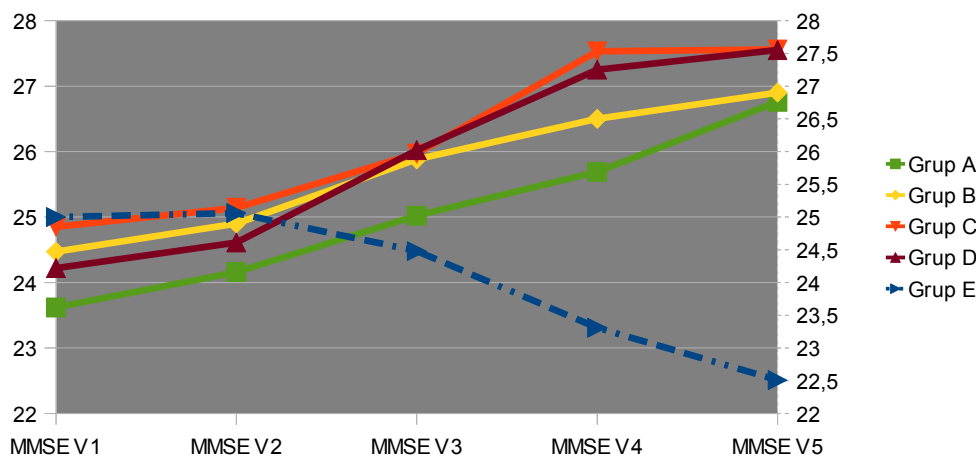
Grafic 15. Dinamica în evoluție a deficitului cognitiv ușor evaluat cu testul desenării ceasului V1-V4



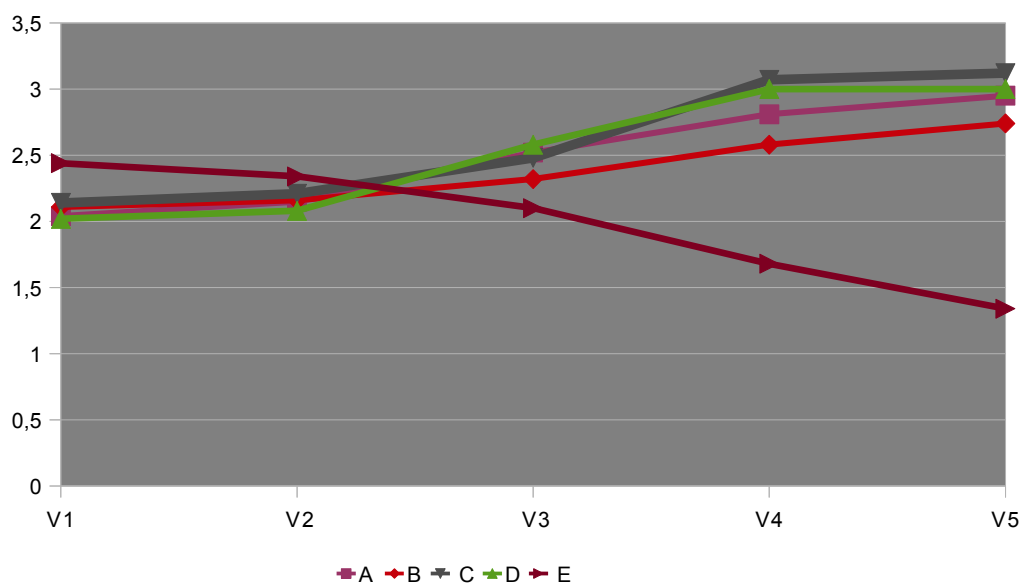
Grafic 16. Evoluția mediei scorurilor MMSE de la V1 la V4

La ultima vizită din cadrul cercetării (V5) la 2 ani de la inițierea tratamentului medicamentos s-au efectuat testele neuropsihologice, s-au înregistrat efectele adverse declarate de către pacienți și aparținătorii acestora (inclusiv îngrijitori) și de asemenea s-au efectuat tomografiile computerizate de control. Tomografiile computerizate au evidențiat eventualele modificări

imagistice precum și corelația acestora cu evoluția cogniției.



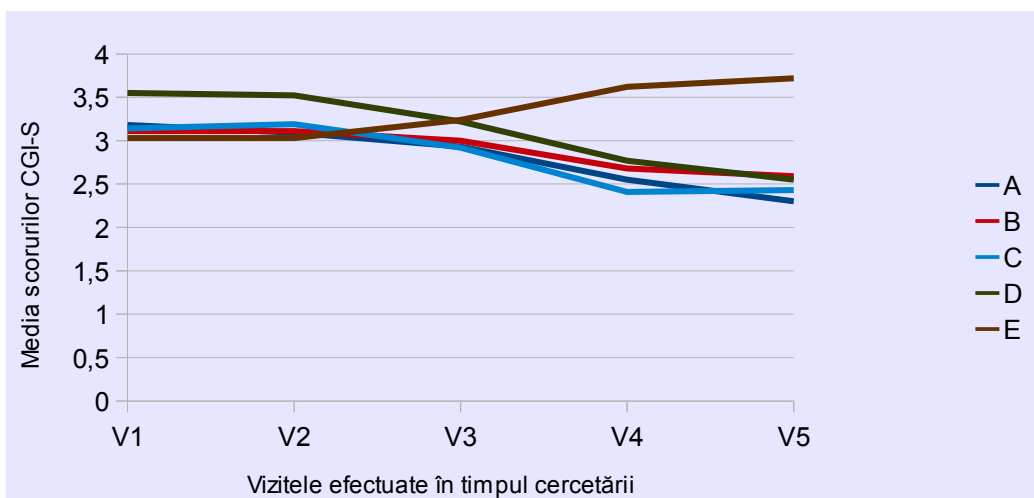
Grafic 17. Evoluția în dinamică a scorurilor MMSE pe tot parcursul cercetării



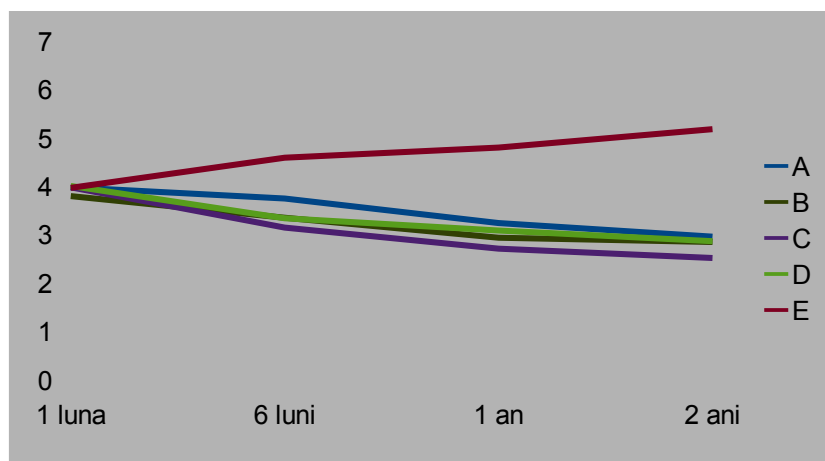
Grafic 18. Modificările funcției cognitive evaluată cu testul desenării ceasului :V1- V5

La finalul cercetării (V5), scorurile înregistrate cu ajutorul scalei CGI atât cu subscala pentru severitate (CGI-S) cât și cea pentru răspunsul terapeutic (CGI-I) demonstrează îmbunătățirea semnificativ statistică a funcției cognitive în grupurile A, B, C, D comparativ cu grupul E. Evoluția favorabilă a funcției cognitive în grupurile de pacienți tratați este demonstrată prin scăderea mediei scorurilor CGI-S și CGI-I în loturile A-D comparativ cu grupul E în care apare o creștere a punctajului la ambele subscale. Trendul ascendent înregistrat cu scala de impresie clinică globală CGI la pacienții din grupul E confirmă deteriorarea cognitivă progresivă de-a lungul celor 2 ani de

cercetare.

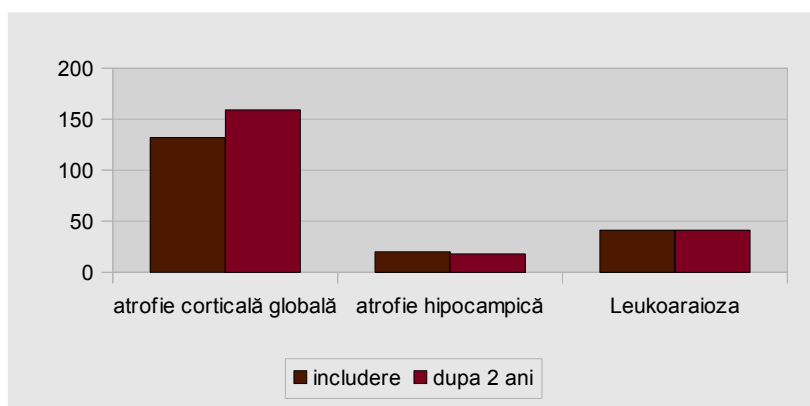


Grafic 19. Scala Impresia Clinică Globală – Severitate (CGI-S) : V1-V5



Grafic 20. Scala Impresia Clinică Globală – Răspuns terapeutic (CGI-I): V1- V5

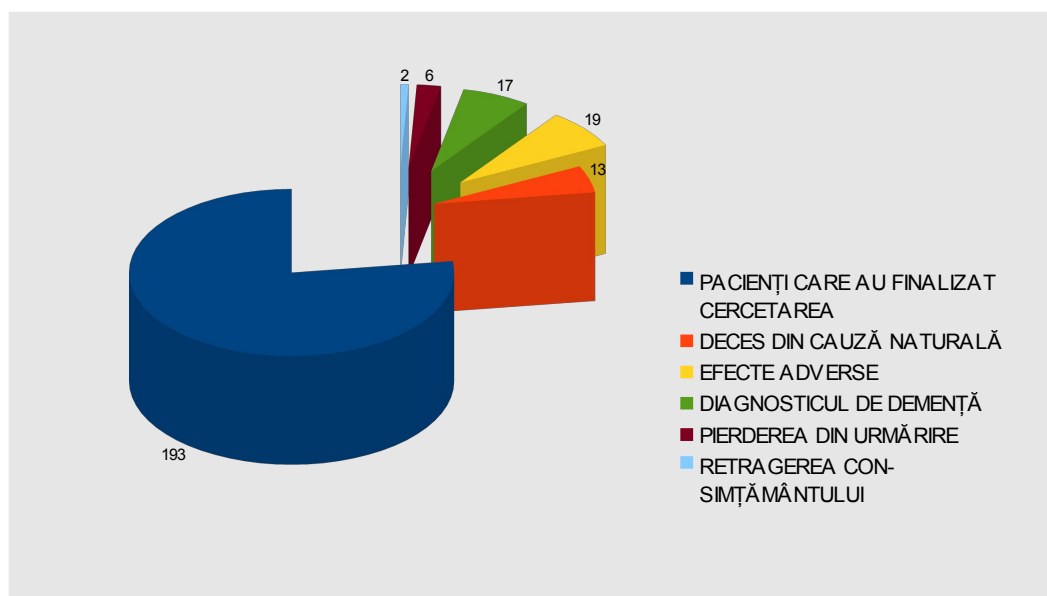
Examinarea tomografică efectuată la V5 a evidențiat prezența atrofiei corticale globale, atrofiei hipocampale și leukoaraziozei. Atrofia corticală globală a fost prezentă la majoritatea pacienților (82,38%). Dintre pacienții care au prezentat la includere atrofie hipocampală (20 pacienți) doar 2 pacienți prezintă atrofie corticală globală. Leziunile specifice leukoaraziozei se mențin la cei 41 de pacienți care le-au prezentat inițial, în evoluție aceștia prezentând însă și atrofie corticală globală.



Grafic 21. Modificările imagistice observate la pacienți care au finalizat cercetarea (V5)

5.4.2. Obiectivul secundar

Din totalul de 250 de pacienți (110 femei=44% și 140 bărbați=56%) incluși inițial în cercetare doar 193 pacienți (82 femei=42,48% și 111 bărbați=57,52%) au finalizat cercetarea. Motivele întreruperii premature a cercetării la cei 250 de pacienți incluși au fost: efectele adverse într-un procent de 7,6% (19 pacienți); decesul de cauză naturală -5,2% (13 pacienți), diagnosticul de demență - 6,8%(17 pacienți), pierderea din urmărire - 2,4% (6 pacienți) și retragerea consimțământului de participare la cercetare 0,8% (2 pacienți).



Grafic 22. Reprezentarea grafică a cauzelor de întrerupere prematură a cercetării

5.5. Discuții

Creșterea speranței de viață cauză a procesului de îmbătrânire a populației impune diagnosticul precoce al tulburărilor cognitive întrucât aceste tulburări ridică nu doar probleme medicale ci și economice și sociale.

Precizarea diagnosticului de demență implică pierderea autonomiei individului determinând astfel creșterea costurilor de îngrijire ale pacientului aceștia necesitând asistență permanentă. Ca atare stabilirea precoce a diagnosticului și instaurarea cât mai rapidă a tratamentului farmacologic în declinul cognitiv devine astăzi o necesitate.

Având în vedere problemele medicale, sociale și economice determinate de deficitul cognitiv ușor am încercat să stabilesc precoce diagnosticul de deficit cognitiv ușor și să institui diferite tratamente farmacologice pentru a stabiliza și sau încetini progresia declinului cognitiv ușor spre demență. În acest scop am evaluat un grup de 193 de pacienți, pacienții care au finalizat cercetarea, din totalul de 250 de pacienți incluși inițial în studiu. Pacienții au fost identificați prin screening și ulterior diagnosticați cu deficit cognitiv ușor. Cei 193 de pacienți au fost urmăriți evaluându-li-se funcția cognitivă și modificările acesteia ca urmare a tratamentelor farmacologice administrate o perioadă de 2 ani de zile.

Funcția cognitivă a pacienților din loturile studiate a fost evaluată atât la includere cât și pe parcursul cercetării cu scala MMSE și testul desenării ceasului. Am evaluat astfel orientarea temporo-spațială, memoria de scurtă durată, concentrarea, atenția și calculul, capacitatea de denumire a unui obiect, gândirea abstractă, limbajul. Cei mai afectați itemi ai MMSE-ului au fost: atenția și calculul, gândirea abstractă, memoria de scurtă durată, orientarea temporo-spațială și într-o proporție mai mică limbajul și înregistrarea informațiilor.

Tratamentul deficitului cognitiv ușor a avut ca rezultat ameliorarea disfuncției cognitive întârziindu-se astfel apariția simptomelor cognitive caracteristice demenței. Rezultatele obținute de către pacienți după 2 ani de la inițierea tratamentului prelucrate statistic au demonstrat diferențe semnificative între grupurile care au beneficiat de tratament farmacologic (A, B, C, D) și grupul E ($p=0,000$). La 2 ani de la instituirea diferitelor tratamente medicamentoase între cele 4 grupuri de pacienți nu apar diferențe semnificative statistic ($p>0,05$)

Modificările funcției cognitive evidențiate pe tot parcursul cercetării sunt o dovadă clară a faptului că deficitul cognitiv ușor este o entitate clinică aparte care trebuie recunoscută și diagnosticată precoce de către toți specialiștii inclusiv medicul de medicină generală. Diagnosticul

precoce impune inițierea cât mai rapidă a tratamentului farmacologic adecvat fapt susținut de evoluția naturală a pacienților din grupul E.

Tratamentul deficitului cognitiv ușor este important deoarece scade numărul pacienților instituționalizați, scade numărul cazurilor de demență, scade numărul pacienților dependenți de familie sau de îngrijitori și scade prevalența patologiei asociate stressului generat de îngrijirea unui pacient cu demență (Stressul generat de îngrijirea pacienților cu demență determină apariția tulburărilor de somn, anxietății, depresiei, iritabilității, tulburărilor de concentrare, retragerii sociale)

CAPITOLUL VI - Concluzii

6.1. Concluzii generale

1. Media de vârstă a pacienților incluși în cercetare a fost 72,43 ani, predominând pacienții cu vârsta cuprinsă între 70-74 de ani (23,31%).

2. Deficitul cognitiv ușor are o prevalență crescută la bărbați: 56% comparativ cu 44% .

3. Cea mai mare parte a pacienților din lotul studiat au un nivel educațional mediu (51,81%).

4. Factorii de risc pentru deficitul cognitiv ușor identificați la pacienții din lotul studiat sunt: diabetul zaharat (14,14%), hipertensiunea arterială (28,28%), cardiopatia ischemică (34,43%) și hipercolesterolemia (22,22%)

5. Evoluția de scurtă durată, la o lună de la instituirea tratamentului medicamentos relevă evoluția staționară a deficitului cognitiv ușor, statusul cognitiv fiind aproape identic cu cel de la includere. (CGI-I=3,97)

6. Evoluția pe termen mediu, la 6 luni, de la inițierea tratamentului farmacologic indică ameliorarea disfuncției cognitive în toate loturile care au beneficiat de tratament, prelucrarea statistică evidențiind diferențe semnificative ($p=0.001$).

7. La 1 an și la 2 ani de la instituirea diferitelor tipuri de tratament farmacologic se evidențiază îmbunătățirea funcției cognitive doar la pacienții care beneficiază de tratament farmacologic ($p=0,000$)

8. Absența tratamentului a determinat deteriorarea funcției cognitive și stabilirea diagnosticului de demență la 34% din cei 50 de pacienți cu evoluție naturală. Instituirea precoce a tratamentului medicamentos împiedică progresia deficitului cognitiv ușor spre demență.

9. Tratamentul medicamentos combinat (antioxidanți asociați cu nootrope și tratament alternativ) și-a dovedit superioritatea în comparație cu tratamentul alternativ ($p=0,346$, $p>0,05$,) și tratamentul cu inhibitori de colinesterază ($p=0,959$, $p>0,05$) diferențele nefiind însă semnificative statistic.

10. Diagnosticul și instituirea precoce a tratamentului farmacologic: în monoterapie (antioxidanți, inhibitori de colinesterază) sau politerapie (antioxidanți, nootrope, tratament alternativ – Rhodiola-rosea) îmbunătățește prognosticul pacienților diagnosticați cu deficit cognitiv ușor.

11. Administrarea timp de 12-24 de luni a inhibitorilor de colinesterază (Galantamină) determină ameliorarea disfuncției cognitive, evidențiată prin valori în limite normale ale MMSE-ului (29 de puncte). Subliniem necesitatea instituirii precoce a tratamentului în deficitul cognitiv ușor în scopul reducerii progresiei spre demența Alzheimer și alte tipuri de demență.

6.2. Valoarea teoretică și practică a tezei de doctorat

Prezenta cercetare se alătură studiilor în plan internațional privind încadrarea nosografică, diagnosticul și instituirea precoce a tratamentului în deficitul cognitiv ușor entitate clinică controversată, la ora actuală. În plan național gradul de noutate este dat de inițierea precoce a tratamentului farmacologic, inclusiv cu inhibitori de colinesterază precum și de compararea efectelor diferitelor clase medicamentoase.

De asemenea, lucrarea a sintetizat datele publicate în literatura de specialitate cercetările efectuate în cadrul tezei de doctorat fiind orientate în direcția depistării precoce a disfuncției cognitive ușoare și a managementului terapeutic al acesteia. Depistarea precoce se poate realiza prin metode de screening și prin identificarea factorilor de risc, care pot fi efectuate și de către medicii de familie, la evaluarea anuală a pacienților. Implementarea acestei metode de screening (aplicarea scalei de evaluare a stării mintale - (MMSE)) la cabinetele medicilor de medicina familiei ar permite identificarea și diagnosticul precoce al deficitului cognitiv ușor anterior apariției primelor simptome cognitive și comportamentale caracteristice demenței. Diagnosticarea de către medicii de familie și administrarea precoce a tratamentului farmacologic ar implica creșterea aderenței la tratament a pacienților și a familiilor acestora precum și scăderea costurilor globale de îngrijire a vârstnicilor diagnosticați cu demență.

Contribuțiile originale, care sunt evidențiate în teza de doctorat, constituie elementul de bază în realizarea unor obiective potențiale referitoare la screeningul și managementul demenței.

Cercetarea poate reprezenta un instrument de lucru util atât medicilor de asistență medicală primară cât și de specialitate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
2. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 87–93
3. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006; 63: 693-699
4. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, et al. Mild cognitive impairment predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58: 411-16
5. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J of Pub Health*; 88: 1337–1342
6. Burns J.M., Morris J.C., *Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease detection and diagnosis*, Wiley, 2008
7. DeCarli Ch., *Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology and treatment*, *The Lancet Neurology*, vol.2, Jan 2003, 15-21
8. Dubois B., Feldman H.H.,Jacova C. et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon, *The Lancet Neurology* 2010; 9:1118-1127
9. Lopez OL, Jagust WJ,DeKoskiST, et al Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2 *Arch Neorologia* 2003 Oct; 60 (10): 1394-99
10. Micluția I., Săcuiu S., Șandru M., *Mild cognitive impairment : at the edge between an independent diagnosis and a transitional stage*, *Romanian Journal of Psychopharmacology* (2010) 10,3: 106-112
11. Moniz-Cook E., Manthorpe J., *Early psychosocial interventions in Dementia, evidence-Based Practice*, Jessica kingsley Publishers London and Philadelphia 2009
12. Petersen RC, Smith GE, Kokneue E, Ivnik RJ, Taugalos E. Memory functions in normal ageing. *Neurology* 1992; 42: 396–401.
13. Petersen RC, Smith GE, Waring SC. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8
14. Petersen RC. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin* 2000
15. Petersen RC: Mild cognitive impairment clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 646–653
16. Rosenberg PB, Johnston D, Lyketsos CG. A clinical approach to mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1884-1890

CURRICULUM VITAE

Date personale:

Nume și prenume: Grecu (căsăt. Mila) Camelia

Data nașterii: 25.10.1980, Arad, jud.Arad

Cetățenia: română

Studii:

- 1995-1999 Liceul Teologic Baptist Arad
- 1999-2005 Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și farmacie "Victor Babeș" Timișoara

Experiență profesională:

- 2006-2010, medic rezident psihiatrie Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad
- 2011-prezent , Medic specialist psihiatru Spitalul de Psihiatrie Mocrea
- 2007-prezent, doctorand specializarea Psihiatrie, Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" din Arad

Lucrări publicate:

I.Lucrări în extenso:

Therapeutical Strategies in Mild Cognitive Impairment, Camelia Mila, Delia Marina Podea, Roumanian Journal of Psychopharmacology; Volume 10, Issue 3, Year 2010, pp 113-122; ISSN 1582-7674, Index Copernicus (revista indexata CNCSIS categoria B+);

New Farmacotherapeutic Opportunities in the Managements of Mild Cognitive Impairment, Camelia Mila, Delia Marina Podea, Roumanian Journal of Psychopharmacology; volume 11, issue 4, year 2011, pp 209-215; ISSN 1582-7674, Index Copernicus (revista indexata CNCSIS categoria B+);

New therapeutical alternatives and outcome in Mild Cognitive Impairment, Camelia Mila, Delia Marina Podea, Revista Română de Psihiatrie, in press; ISSN 1454-7848, 2068-7176(e) Index Copernicus (revista indexata CNCSIS categoria B+);

II: Articole în rezumat:

Rhodiola rosea as an alternative treatment for mild cognitive impairment - The 13th DKMT Euroregional Conference on Integrative Medicine, Nutrition and Health, 8-10 September 2011 Timisoara - Mila C., Podea D.M.

Mild cognitive impairment as a prodromal stage of dementia, Delia Podea, Camelia Mila,

Ramona Maria Chenderes, Ligia Piros, Final Program and Abstract Book of The First Conference on Neurorehabilitation with International Participation, 6-8 November 2008, Arad, Romania;
Tratamentul alternativ al deteriorării cognitive usoare la varstnici, C.Mila, R.M.Chenderes, D.M.Podea, Revista Romana de Psihiatrie, Seria aIII-a/Vol.X/Nr. 1-2/2008, pp.26, ISSN: 1454-7848; (revista indexata CNCSIS categoria B+);
Strategii terapeutice in deficitul cognitiv usor, Camelia Mila, Delia Marina Podea, Ramona Maria Chenderes, Ligia Piros, Romanian Journal of Psychopharmacology, Volume 9, Supplement 1, Year 2009, pp. 15-16, ISSN 1582-7674, Index Copernicus