

EVALUARE OBIECTIVĂ A PACIENȚILOR CU BOALA ALZHEIMER AFLAȚI SUB TRATAMENT ANTIDEMENTIAL

*Objective assessment of patients with Alzheimer's disease,
under anti-dementia therapy*

Dr. Elza Moruzzi

Spitalul de Psihiatrie „Voila“, Câmpina

REZUMAT

Boala Alzheimer reprezintă în prezent cea mai frecventă boală neurodegenerativă, cu o etiologie complexă și care se manifestă printr-o serie de tulburări neurocognitive, evoluând până în stadiul de sindrom demential, reprezentând și cea mai frecventă cauză de demență din populația generală. Cunoașterea evenimentelor celulare și moleculare specifice bolii Alzheimer constituie baza înțelegerii indicațiilor și eficienței clinice a medicamentelor utilizate pentru tratamentul acestei afecțiuni.

Pe parcursul unui an, în cadrul Spitalului de Psihiatrie „Voila“ Câmpina, s-a efectuat un studiu observațional care a urmărit evaluarea sub tratament medicamentos a unui lot de 100 de pacienți diagnosticați cu boala Alzheimer. Pacienților li s-au aplicat teste de memorie: MMSE (Mini-mental State Examination), Scala Reisberg, ADAS-COG (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive) și ICD (Clinical Dementia Rating Scale), urmărindu-se obiectiv evoluția scorurilor sub tratament.

Cuvinte cheie: boala Alzheimer, tratament medicamentos, teste de memorie

ABSTRACT

Alzheimer's disease currently represents the most common neurodegenerative disease with a complex etiology and which is manifested by a number of neurocognitive disorders, progressing to the stage of dementia syndrome and representing the most common cause of dementia in the general population. Knowledge of cellular and molecular events, specific to Alzheimer's disease, represents the basis for understanding the significant indications and clinical efficiency of the drugs used to treat this disease.

During one year, within Voila Psychiatric Hospital of Câmpina, we carried out a transversal observational study which had as purpose the assessment under medicinal treatment of a group of 100 patients diagnosed with Alzheimer's disease. The patients were subjected to different memory tests (MMSE, Reisberg Global Deterioration Scale and ADAS-Cog) for one year, objectively observing the progress of these scores under the applied treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, medicinal treatment, memory tests

INTRODUCERE

Boala Alzheimer se caracterizează printr-o serie de leziuni neuropatologice al căror substrat genetic molecular și celular este doar parțial cunoscut. Modificările neuropatologice sunt prezente și caracterizează boala încă din stadiile evolutive incipiente, iar cunoașterea lor la nivel celular și molecular, împreună cu posibilitatea diagnosticării precoce, permit instituirea tratamentului medicamentos. Medicamentele utilizate pot determina o ameliorare a tul-

burărilor neurocognitive și comportamentale specifice acestor bolnavi, precum și o îmbunătățire a calității vieții lor, chiar dacă în timp este limitată, din cauza progresiei fenomenelor neurodegenerative.

Vârsta reprezintă cel mai important factor de risc, având în vedere că incidența bolii se dublează la fiecare 5 ani după 65 de ani, astfel încât 40-50% dintre pacienții peste 85 de ani sunt afectați de boala Alzheimer.

Evaluarea clinică și paraclinică (examen computer tomograf, teste de memorie) este deosebit de

Autor corespondent:

Dr. Elza Moruzzi, Spitalul de Psihiatrie Voila, Str. Voila nr. 114, Câmpina, România

E-mail: elzamoruzzi@yahoo.com

utilă și importantă pentru stabilirea cât mai precoce a diagnosticului și instituirea tratamentului. Tratamentul specific bolii Alzheimer va fi inițiat odată cu diagnosticarea cazului și se va stabili în funcție de stadiul evolutiv al bolii.

Stadializare:

1. Boala Alzheimer – forme ușoare (scor MMSE: 20-26/maxim 30): se vor administra inhibitori de colinesterază ca medicație de primă alegere, se pot administra Donepezil, Rivastigmină sau Galantamină.
2. Boala Alzheimer – forme moderate (11-19): sunt indicați inhibitori de colinesterază asociați sau nu cu Memantină sau, ca alternativă, Memantină în monoterapie.
3. Boala Alzheimer – forme grave (MMSE: 3-10): se va administra doar Memantină.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul prezentat reprezintă un studiu observațional efectuat pe parcursul unui an de zile în cadrul Spitalului de Psihiatrie Voila, Câmpina. Lotul a inclus 100 de subiecți diagnosticați cu boala Alzheimer având intervalul de vârstă cuprins între 42-87 de ani, monitorizarea și tratamentul fiind efectuate pe parcursul unui an calendaristic și incluzând 3 vizite. Criteriile de includere au vizat:

1. Diagnosticul de boală Alzheimer stabilit conform criteriilor DSM IV.
2. Pacienții capabili să urmeze instrucțiunile din testele aplicate.
3. Să nu fi urmat tratament psihiatric în ultimele 3 luni.

Tuturor pacienților li s-a efectuat examen computer tomograf, la începutul studiului, care a evidențiat atrofie cerebrală predominant la nivelul hipocampului și la nivelul lobului frontal și, în același timp, au fost evaluați printr-o serie de teste: MMSE, ADAS-COG, ICD și Scala Reisberg. Testele au fost aplicate la începutul studiului, la 6 luni, respectiv 1 an, și au fost preluate în același timp și o serie de date demografice legate de: vârstă, sex, localitate de domiciliu.

Principalele obiective ale studiului au vizat:

1. Examinarea ratei de modificare a scorurilor la fiecare din testele obiective folosite: MMSE, ADAS-COG, ICD și Scala Reisberg, administrându-se 3 categorii de medicamente, respectiv inhibitori de acetilcolinesterază, antagoniști ai receptorilor de NMDA (N-metil-D-aspartat) respectiv a treia categorie având mecanism dublu de acțiune: inhibitori de acetilcolinesterază, dar și modulator alosteric al receptorilor nicotiniici.
2. Evidențierea, dacă există semnificativ statistic, a modificărilor ratelor scorurilor menționate mai

sus între grupurile de pacienți care au primit un anumit tip de tratament și au prezentat un anumit nivel de severitate al bolii la momentul inițial.

3. Examinarea rolului factorilor demografici (sex, vârstă, mediul de proveniență) și a ratelor de modificare a scorurilor la testele obiective (MMSE, ADAS-COG, Reisberg și ICD) pentru a vedea dacă anumite grupe de pacienți sunt expuse unui risc avansat al bolii.

Gradele de severitate ale deficitului cognitiv au fost stabilite în funcție de valorile obținute:

1. Deficit cognitiv ușor: MMSE între 20 și 24 de puncte (maximum 30).
2. Deficit cognitiv moderat: MMSE între 11 și 19 puncte.
3. Deficit cognitiv sever: MMSE sub 9.

În prelucrarea datelor s-a folosit atât cuantificarea gradului de deficit cognitiv (ușor, moderat și sever), cât și analiza scorurilor obținute după aplicarea ADAS-COG, ICD și scala Reisberg.

REZULTATE

A. Analiza realizată pentru 3 variabile: vârstă, sex, mediu de proveniență.

1. Lotul analizat a cuprins 100 de pacienți cu vârste între 42-87 de ani, vârsta medie 73 de ani, cu abatere standard 8,821. Prin urmare, vârsta pacienților se abate de la medie cu 7-8,821, aproape 9 ani (Tabelul 1).

TABELUL 1. Indicatori statistici asociați vârstei persoanelor incluse în eșantion (statistici descriptive)

	N	Minim	Maxim	Media	Deviația standard
Vârsta per total	100	42	87	73,14	8,821

Vârsta rămâne un indicator important pentru boala Alzheimer, în ceea ce privește forma de debut, astfel încât, la o medie de 73%, există debutul precoce la 42 de ani, dar și tardiv, la 87 de ani, astfel încât în practica curentă se poate vorbi de boala Alzheimer cu debut precoce și boala Alzheimer cu debut tardiv.

2. În cadrul eșantionului analizat, ponderea femeilor (58%) este superioară celei a bărbaților (42%) (Fig. 1, Fig. 2).

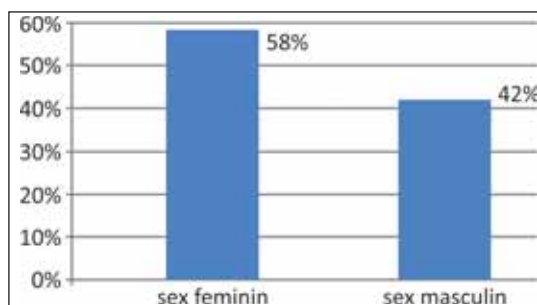


FIGURA 1. Distribuția pacienților pe sexe

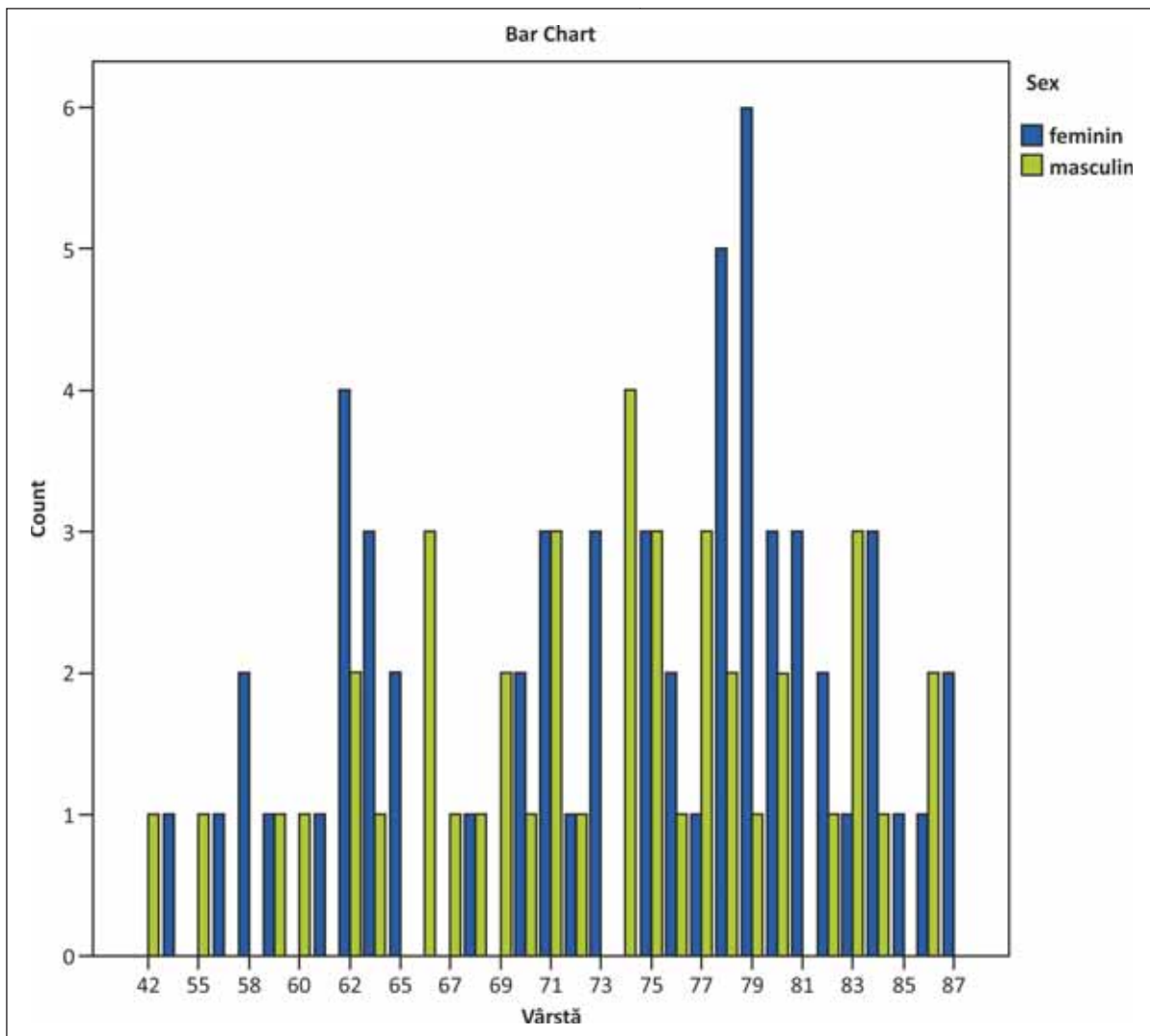


FIGURA 2. Distribuția pacienților pe sexe și vârstă

3. În ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților incluși în eșantion, se observă că 59% dintre ei provin din mediul urban, iar restul (41% dintre pacienți) au domiciliul în mediul rural (Tabelul 2, Fig. 3).

TABELUL 2. Distribuția pacienților după mediul de proveniență

	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulată
Valid	Urban	59	59,0	59,0
	Rural	41	41,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0

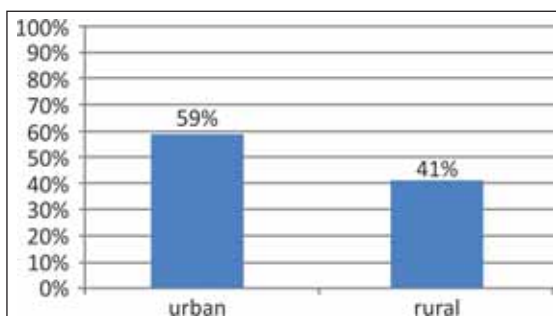


FIGURA 3. Distribuția pacienților după mediul de proveniență

Ponderea femeilor este mai mare decât a bărbaților. Cele mai multe persoane de sex feminin (38% dintre pacienți) provin din mediul urban, iar 20% dintre pacienți sunt femei provenind din mediul rural. Din cei 42% pacienți de sex masculin care sunt în eșantion, jumătate sunt din mediul urban și jumătate din mediul rural (Tabelul 3, Fig. 4).

TABELUL 3. Distribuția pacienților după sex și mediul de proveniență

Proveniența	Sex (%)		Total
	Feminin	Masculin	
Urban	38	21	59
Rural	20	21	41
Total	58	42	100

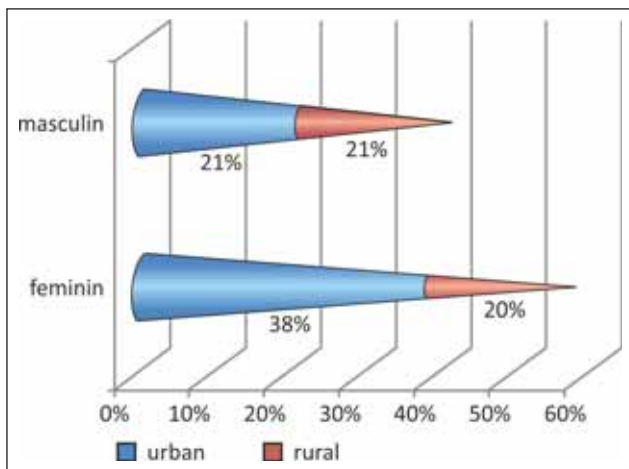


FIGURA 4. Distribuția pacienților pe sexe după mediul de proveniență

4. Forma de demență. Dintre cazurile clinice, 46% dintre pacienți au prezentat formă ușoară de boală, 51% prezintă forma moderată și 3% formă severă de boală (Tabelul 4, Fig. 5.).

TABELUL 4. Distribuția pacienților după forma de demență

Forma de demență	Frecvența relativă (%)	Procent	Procent valid	Procent cumulat
ușoară	46	46,0	46,0	46,0
moderată	51	51,0	51,0	97,0
severă	3	3,0	3,0	100,0

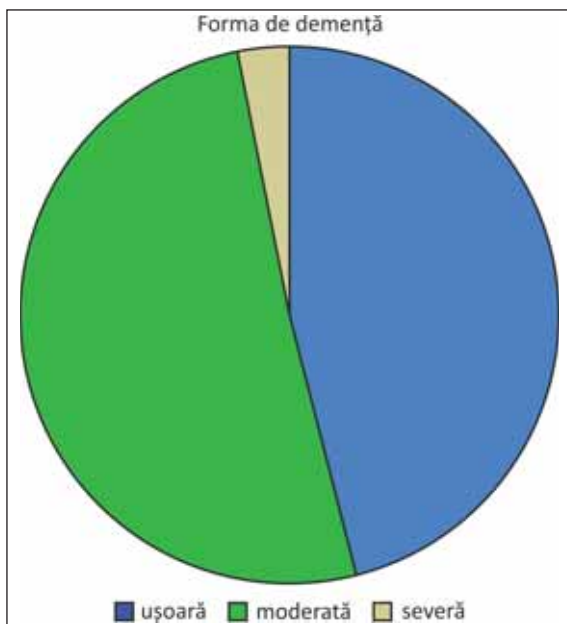


FIGURA 5. Distribuția pacienților după forma de demență

58,8% dintre persoanele cu formă moderată de demență sunt femei, iar restul 41,2% sunt bărbați. Forma ușoară a demenței predomină tot la femei (58,7%), însă într-un procent ușor mai mic decât forma moderată. Forma severă apare la 2 bărbați, față de o femeie (Tabelul 5).

TABELUL 5. Distribuția pacienților după forma de demență și sex

Forma de demență		Sex		Total	
		Feminin	Masculin		
ușoară	% forma de demență	58,7%	41,3%	100,0%	
		27	19	46	
moderată	% forma de demență	58,8%	41,2%	100,0%	
		30	21	51	
severă	% forma de demență	33,3%	66,7%	100,0%	
		1	2	3	
Total		58	42	100	
		% forma de demență	58,0%	42,0%	100,0%

B. S-au aplicat testele de memorie la începutul studiului, la 6 luni și la 1 an, urmărindu-se evoluția acestora sub tratament medicamentos. Dintre pacienți, 57% au primit tratament cu blocanți ai receptorilor de tip NMDA, 25% au primit tratament cu inhibitori de acetilcolinesterază și 18% au primit tratament cu medicament având mecanism dual de acțiune (Tabelul 6, Fig. 6).

TABELUL 6. Distribuția pacienților pe tip de tratament și sex

Tip tratament		Sex		Total
		Feminin	Masculin	
bloccant	% tip tratament	61,4%	38,6%	100,0%
		35	22	57
		13	12	25
inhibitor	% tip tratament	52,0%	48,0%	100,0%
		10	8	18
mecanism dual	% tip tratament	55,6%	44,4%	100,0%
		58	42	100
Total		58,0%	42,0%	100,0%

sex		Tipul tratamentului			Total	
		Bloccant	Inhibitor	Mecanism dual		
feminin	% sex	60,3%	22,4%	17,2%	100,0%	
		35	13	10	58	
masculin	% sex	52,4%	28,6%	19,0%	100,0%	
		22	12	8	42	
Total		57	25	18	100	
		% sex	57,0%	25,0%	18,0%	100,0%

Practic, 52,6% dintre pacienții care au primit tratament cu blocant de receptor au formă moderată de demență, iar 1,8% au formă severă. Dintre pacienții cărora li s-a administrat inhibitor de acetilcolinesterază 56% au formă moderată de boală. Dintre pacienții care au primit tratament cu medicamentul având mecanism dual de acțiune, 50% au formă ușoară de boală (Tabelul 7, Fig. 7).

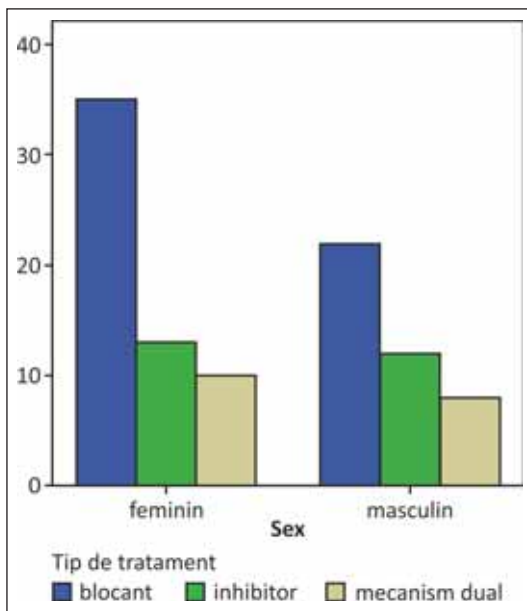


FIGURA 6. Distribuția pacienților pe tip de tratament și sexe

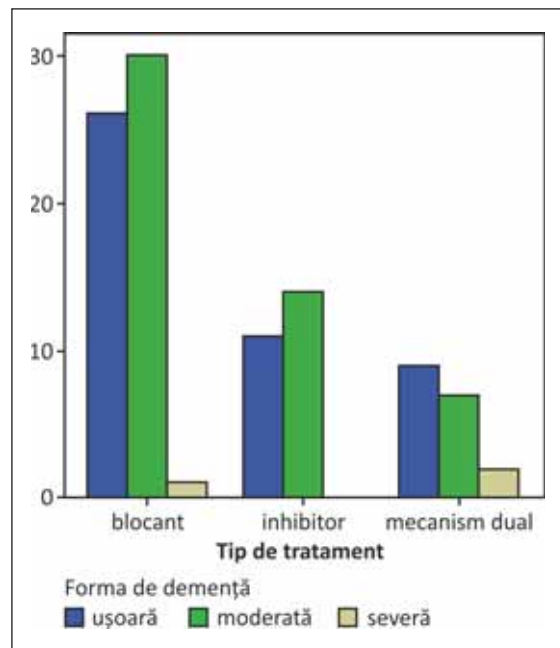


FIGURA 7. Distribuția pacienților după tipul de tratament pe forme de demență

TABELUL 7. Distribuția pacienților după tipul de tratament pe forme de demență

		Forma de demență			Total
		Ușoară	Moderată	Severă	
Tip tratament	blocant	26	30	1	57
	% tip tratament	45,6%	52,6%	1,8%	100,0%
	inhibitor	11	14	0	25
	% tip tratament	44,0%	56,0%	0,0%	100,0%
	mecanism dual	9	7	2	18
	% tip tratament	50,0%	38,9%	11,1%	100,0%
Total		46	51	3	100
	% tip tratament	46,0%	51,0%	3,0%	100,0%

C. Analiza scorurilor obținute la testele de memorie aplicate:

1. MMSE: 53% au prezentat scorul 10, 10% scorul 11, 15% scorul 12, 16% scorul 14, 5% scorul 15 și 1% scorul 16 (Tabelul 8, Fig. 8).

TABELUL 8. Distribuția pacienților după scorurile MMSE

MMSE inițial					
	Scor	Frecvența	Procent	Procent valid	Procent cumulată
Scor	10	53	53,0	53,0	53,0
	11	10	10,0	10,0	63,0
	12	15	15,0	15,0	73,0
	14	16	16,0	16,0	94,0
	15	5	5,0	5,0	97,0
	16	1	1,0	1,0	100,0
	Total	100	100,0	100,0	

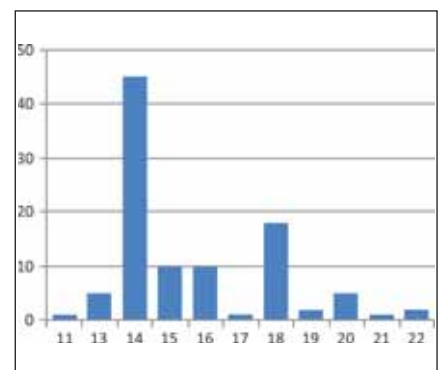
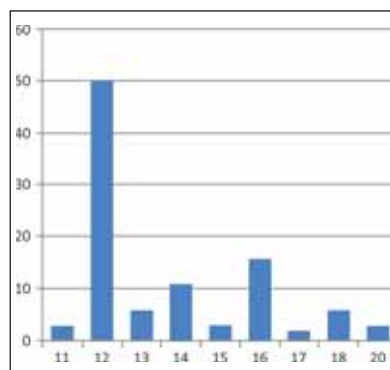
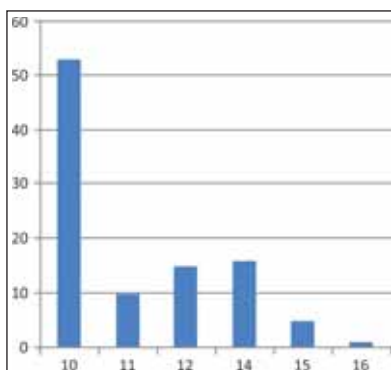


FIGURA 8. Distribuția pacienților după scorurile MMSE (scor MMSE pe axa orizontală, procent pe axa verticală)

2. Scala ADAS-COG: toți pacienții înregistrează scorul 45 inițial, ulterior 40 la 6 luni și scorul 35 la 1 an (Tabelul 9, Fig. 9).

TABELUL 9. Distribuția pacienților după scorurile ADAS-COG

adas_cog_inițial	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
45	100	100,0	100,0	100,0
adas_cog_6l	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
40	100	100,0	100,0	100,0
adas_cog_1an	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
35	100	100,0	100,0	100,0

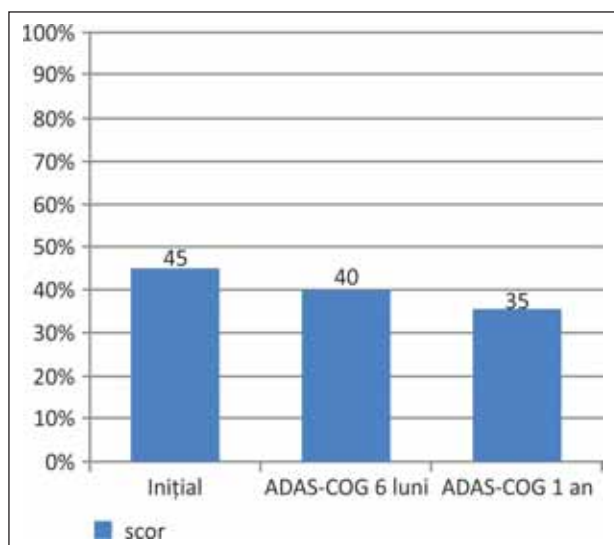


FIGURA 9. Evoluția ADAS-COG sub tratament

3. Scala Reisberg: toți pacienții au avut scorul Reisberg 6 la valoarea inițială, la 6 luni scorul s-a micșorat la 5, iar la 1 an 48% din pacienți aveau scorul 4 și 52 % aveau scorul 5 (Tabelul 10, Fig. 10).

TABELUL 10. Distribuția pacienților după scoruri Reisberg

Reisberg inițial	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
6	100	100,0	100,0	100,0
Reisberg 6 luni	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
5	100	100,0	100,0	100,0
Reisberg 1 an	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
4	48	48,0	48,0	48,0
5	52	52,0	52,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

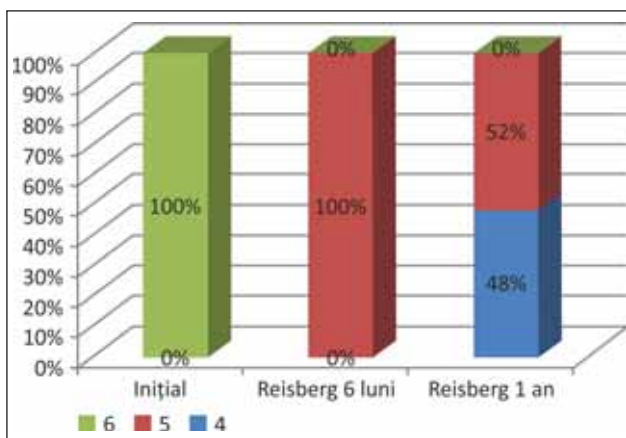


FIGURA 10. Distribuția pacienților după scoruri Reisberg

4. Scala ICD (Clinical Dementia Rating Scale): 99% dintre pacienții evaluați au avut scorul ICD 2 și 1% au avut scorul 3. Toți cei evaluați la 6 luni au scorul ICD 2, iar la 1 an 1% au scorul 1 și 99% au scorul 2 (Tabelul 11, Fig. 11).

TABELUL 11. Distribuția pacienților după scoruri ICD

ICD inițial				
	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Valid 2	99	99,0	99,0	99,0
3	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	
ICD 6l				
	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Valid 2	100	100,0	100,0	100,0
ICD 1an				
	Frecvență	Procent	Procent valid	Procent cumulat
Valid 1	1	1,0	1,0	1,0
2	99	99,0	99,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

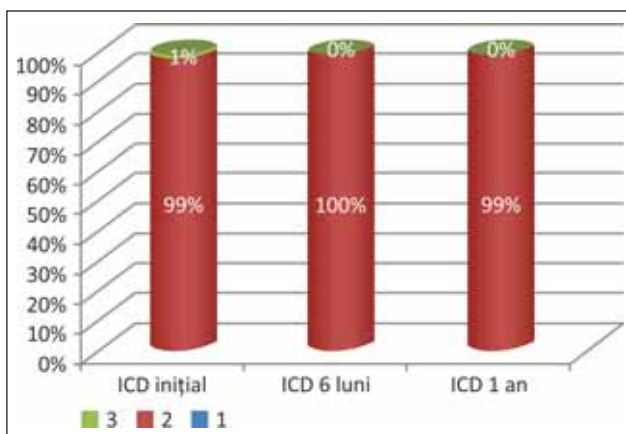


FIGURA 11. Distribuția pacienților după scoruri ICD

În cadrul acestui studiu:

1. S-au testat tipul de tratament aplicat și rata de modificare a scorurilor. În acest scop, se va aplica testul hi-pătrat. Ipotezele testului hi-pătrat (H0 – ipoteza nulă și H1 – ipoteza alternativă) pot fi formulate astfel:

- H0: tipul de tratament aplicat nu influențează rata de modificare a scorului unui test.
- H1: tipul de tratament aplicat influențează rata de modificare a scorului unui test.

Tipul de tratament influențează numai rata de modificare a scorurilor ICD (semnificația asimptotică asociată testului hi-pătrat este aproape 0,05). Tipul de tratament nu influențează rata de modificare a scorurilor MMSE, ADAS-COG și REISBERG (semnificația asimptotică asociată testului hi-pătrat este mai mare decât 0,05).

2. S-au verificat ratele de modificare ale scorurilor și gradul de severitate al bolii (forma de demență).

- H0: gradul de severitate al bolii nu influențează rata de modificare a scorului unui test.
- H1: gradul de severitate al bolii influențează rata de modificare a scorului unui test.

Conform testului hi-pătrat, numai la evaluarea pe bază de MMSE se observă că gradul de severitate al bolii influențează rata de modificare a scorului acestui test (semnificația asimptotică este sub 0,05) (Tabelul 12).

TABELUL 12. Verificarea asocierii dintre gradul de severitate a bolii și ratele asociate scorurilor MMSE, ADAS-COG, ICD și REISBERG

Test MMSE	Valoare	Grade de libertate	Semnificația asimptotică (test bilateral)
Statistica hi-pătrat	39,317 ^a	20	0,006
Număr de cazuri valide	100		
Test REISBERG	Valoare	Grade de libertate	Semnificația asimptotică (test bilateral)
Statistica hi-pătrat	,148 ^a	1	0,701
Număr de cazuri valide	100		
Test ICD	Valoare	Grade de libertate	Semnificația asimptotică (test bilateral)
Statistica hi-pătrat	1,884 ^a	2	0,390
Număr de cazuri valide	100		

Cele mai multe persoane cu demență moderată în cazul testului MMSE (10%) și cele mai multe cu demență severă (33%) au înregistrat rata de modificare de 40%. Cele mai multe persoane cu demență moderată în cazul testului ICD (48%) și cele mai multe cu demență severă (50%) au înregistrat rata de modificare de 100%. 24% dintre cei cu rata Reisberg

83,33% au forma moderată de demență și 28% au forma severă de demență.

COMENTARII

Tipul de tratament aplicat (inhibitori de acetilcolinesterază, blocați de receptori de tip NMDA, mecanism dual de acțiune) influențează numai rata de modificare a CDR și nu influențează rata de modificare a MMSE, ADAS-COG și Reisberg.

Conform testului hi-pătrat, numai la evaluarea pe bază de MMSE se observă că gradul de severitate al bolii influențează rata de modificare a scorului acestui test. Cele mai multe persoane cu demență moderată în cazul MMSE (10%) și cele cu demență severă (33%) au înregistrat rată de modificare de 40%.

În cazul CDR, cele mai multe persoane cu demență moderată și cele cu demență severă (50%) au înregistrat o rată de modificare de 100%.

CONCLUZII

Pornind de la rezultatele studiului și de la una dintre observațiile cele mai înălnite în practică, și anume că diagnosticul de demență se stabilește în formele moderate de boală, practic cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați în forma moderată, ulterior pacienții cu forma ușoară și cei mai puțin cei cu forma severă, s-ar putea iniția o metodă de intervenție activă și rapidă în populația generală în vederea depistării precoce a bolii Alzheimer.

Terapia medicamentoasă poate stopa evoluția bolii, iar schema terapeutică va fi diferențiată în funcție de momentul diagnosticului și stadiul evolutiv.

Lotul de pacienți luat în studiu a fost un lot reprezentativ de pacienți internați în cadrul Spitalului de Psihiatrie Voila, care au fost evaluați prin cele mai simple metode de evaluare și cele mai la îndemână, respectiv examen computer tomograf și teste de memorie și cărora li s-au aplicat în monoterapie trei categorii de medicamente. Practic, cei mai mulți pacienți au fost diagnosticați în forma moderată de boală, iar tipul de tratament aplicat a influențat un singur scor al unui test de memorie, pentru celelalte existând doar o stagnare a scorurilor.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bratu M.** – The reduction of uncertainty in making decisions by evaluating the macroeconomic forecasts performance in Romania, *Economic research scientific journal*, June 2012.
2. **Simionescu M.** – Incertitudinea previziunilor în modelarea macroeconomică (The forecasts' uncertainty in macroeconomic modelling), Editura Universitară, București, 2013.
3. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) Fifth Edition American Psychiatric Publishing, 2013
4. **Băjenaru O.** – Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie, Editura Medicală Amaltea, 2011
5. **Bezchlibnyk-Butler K., Jeffries J.J., Virani S.A.** – Medicație psihotropă. Ghid Clinic, Hogrefe & Huber Publishers, 2009
6. **Popescu C., Tudose C., Niculescu R., Popa N.** – A Romanian adaptation of Addenbrooke's cognitive examination scale, *Revista Română de Psihiatrie*, nr. 2/2009
7. **Ballard C., Gauthier S.** – Management of Dementia: Second Edition, Lundbeck Institute, 2009
8. **Sadock J.B., Sadock A.V.** – Terapie medicamentoasă în psihiatrie, Editura Medicală Callisto, 2005