

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “VICTOR BABEȘ”  
TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**CATEDRA DE PSIHIATRIE**

**COMORBIDITATE MEDICALĂ ȘI EVOLUȚIE ÎN DEMENTA ALZHEIMER**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

*Rezumat*

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:**

*Academician Profesor Doctor Mircea Lezescu*

**DOCTORAND**

**DR. CLAUDIA LETIȚIA DOBRANICI**

**2010**

## CUPRINS

SUMAR FIGURI	pag. 7
SUMAR TABELE	pag. 7
SUMAR ANEXE	pag. 9
LISTA ABREVIERI	pag. 10
INTRODUCERE	pag. 13
<b>PARTEA GENERALĂ</b>	
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	pag. 16
<b>CAPITOLUL 1. DIAGNOSTICAREA BOLII ALZHEIMER ȘI CONTROVERSELE EI</b>	pag. 17
<b>CAPITOLUL 2. FACTORII DE RISC VASCULARI ASOCIAȚI BOLII ALZHEIMER</b>	pag. 35
<b>CAPITOLUL 3. COMORBIDITATEA MEDICALĂ ÎN DEMENTELE DE TIP ALZHEIMER</b>	pag. 56
<b>CAPITOLUL 4. BOALA ALZHEIMER ȘI COMPLICAȚIILE MEDICALE</b>	pag. 65
<b>CAPITOLUL 5. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL PACIENTULUI CU BOALĂ ALZHEIMER ȘI COMORBIDITĂȚI MEDICALE. FOLOSIREA RAȚIONALĂ A MEDICAȚIEI</b>	pag. 79
<b>PARTEA SPECIALĂ</b>	
<b>CONTRIBUȚIILE PROPRII</b>	pag. 83
ARGUMENTAREA ALEGERII TEMEI	pag. 84
OBIECTIVELE LUCRĂRII	pag. 85
IPOTEZELE LUCRĂRII	pag. 86
IMPORTANȚA ȘI CONTRIBUȚIA LUCRĂRII ÎNCADRAREA IMPORTANȚEI TEMEI TEZEI DE DOCTORAT ÎN CONTEXTUL GENERAL AL DEMENTEI	pag. 88
<b>STUDIUL 1</b>	pag. 94
A. SUBIECȚI ȘI METODE	pag. 94
B. REZULTATE	pag. 99
1. <i>Lotul de pacienți</i>	pag. 99
2. <i>Discuții</i>	pag. 102
3. <i>Concluziile studiului de screening</i>	pag. 104
<b>STUDIUL 2</b>	pag. 106
1. <i>Introducere</i>	pag. 106
A. SUBIECȚI ȘI METODE	pag. 108
1. <i>Pacienți</i>	pag. 108
2. <i>Scale</i>	pag. 109
3. <i>Analize statistice</i>	pag. 120
B. REZULTATE	pag. 122
C. DISCUȚII	pag. 134
D. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	pag. 144
<b>STUDIUL 3</b>	pag. 145
A. SUBIECȚI ȘI METODE	pag. 146
B. REZULTATE	pag. 147
C. DISCUȚII	pag. 148
D. CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	pag. 156
SUMARUL CONCLUZIILOR STUDIILOR	pag. 157
BIBLIOGRAFIE	pag. 159
ANEXE	pag. 198

**CUVINTE CHEIE:** demență alzheimer, comorbiditate medicală, CIRS-G, medicație anticolinergică, declin cognitiv, declin funcțional

## Introducere

Interesul pe care îl trezește tema acestei teze de doctorat se înscrie în interesul general față de demența Alzheimer în plan mondial, în ultimii ani. Prevalența și frecvența bolii în condițiile îmbătrânirii populației impun recunoașterea bolii Alzheimer ca o problemă majoră de sănătate publică și introducerea obligatorie a demenței ca parte integrantă a formării medicale (declarația Alzheimer Europe, Paris 29 iunie, 2006). Studiile epidemiologice arată că un sfert dintre persoanele de peste 70 de ani suferă de o formă sau alta de demență. Se estimează că mortalitatea cauzată de această afecțiune o va devansa pe cea cauzată de cancer ori de bolile cardiovasculare. Frecvența, durata, agravarea în timp a bolii și estimările privind amploarea viitoare îndreptătesc aprofundarea cercetărilor medicale în acest domeniu.

În același sens, în ciuda importanței pe care o are, sunt extrem de puține studii care vizează comorbiditatea medicală în demență și mai ales despre modul în care aceasta influențează progresia bolii.

Comorbiditatea medicală este frecventă pentru persoanele vârstnice cu sau fără demență în sistemul de îngrijire primară. Deși puține, există studii care arată că bolile somatice concomitente reduc semnificativ independența persoanelor cu demență. Mai mult, ele pot complica evoluția și tratarea bolii. Această temă are o importanță specială în virtutea faptului că în rândul populației vârstnice, bolile somatice comorbide sunt mai degrabă regula decât excepția. Relația dintre sănătatea psihică și cea fizică suscită un interes mai mare în psihiatrie și geriatrie decât în orice alt domeniu al medicinei. Un aspect critic este dat de faptul că comorbiditatea medicală poate fi subdiagnosticată și subtratată în rândul pacienților cu deteriorare cognitivă. De asemenea, există frecvent riscul asocierii unei medicații pentru bolile somatice comorbide care să influențeze negativ statusul cognitiv și funcțional al pacientului; în ciuda deficitului colinergic, un procent semnificativ din pacienții cu demență fiind expuși efectelor medicației anticolinergice pe care o primesc pentru bolile asociate.

**Obiectivul general** al lucrării este analizarea rolului comorbidității medicale în evoluția demenței Alzheimer iar **obiectivele specifice** sunt următoarele: 1. Urmărirea, în principal, a identificării frecvenței și tipurilor de comorbiditate somatică la pacienții cu demențe de tip Alzheimer. 2. Analizarea relațiilor dintre severitatea comorbidității medicale – evaluate prin scala CIRS-G, tipul comorbidității și evoluția bolii în sensul de a urmări: deteriorarea cognitivă în demență (evaluată prin MMSE), evaluarea capacității de desfășurare a activităților zilnice (evaluată prin ADL), evaluarea capacității de desfășurare a activităților instrumentale zilnice măsurate prin IADL, 3. Identificarea schemelor de tratament la pacienții cu demență și boli somatice asociate, urmărind existența medicației cu efect anticolinergic.

**Ipotezele** acestei lucrări sunt următoarele:

- Comorbiditatea medicală este frecventă întâlnită în rândul pacienților cu demențe de tip Alzheimer.
- Severitatea comorbidității medicale influențează în sens negativ deteriorarea cognitivă în cadrul demenței; bolnavii cu comorbiditate medicală importantă au o deteriorare cognitivă mai importantă decât cei fără boli somatice asociate.
- Severitatea comorbidității medicale influențează în sens negativ capacitatea de desfășurare a activităților zilnice și a capacităților instrumentale; bolnavii cu

comorbiditate medicală importantă au o deteriorare a capacității de desfășurare a activităților zilnice și a capacităților instrumentale mai mică decât cei fără boli somatice asociate.

- Complicațiile medicale apărute în evoluția demenței cresc semnificativ deteriorarea cognitivă și funcțională a bolnavului.
- Schemele de tratament pentru bolile somatice în relație de comorbiditate cu demența conțin multiple medicamente cu efect anticolinergic care pot influența negativ statusul cognitiv și funcțional al bolnavului.

Teza este construită dintr-o **parte generală** care cuprinde informații despre stadiul actual al cunoașterii în domeniul demenței Alzheimer și comorbidităților medicale frecvent întâlnite la persoanele vârstnice.

**Primul capitol** al acestei părți tratează **diagnosticarea bolii Alzheimer** și controversile legate de acest aspect, trecând în revistă actualele criterii de diagnostic ale bolii Alzheimer dar și viitorul clasificării și diagnosticului bolii Alzheimer reprezentat de setul de criterii al lui Dubois cât și de modificările diagnosticului majore din DSM V. În **capitolul 2** sunt discutați **factorii de risc vasculari asociați bolii Alzheimer** cuprinzând aici atât investigațiile clinice asupra factorilor de risc vasculari asociați bolii Alzheimer, relația dintre diabet și boala Alzheimer atât de mult discutată de către cercetători, relația dintre bolile cerebrovasculare și boala Alzheimer, relația dintre bolile cardiovasculare, hipertensiune și boala Alzheimer și relația dintre stilul de viață și demența Alzheimer. **Capitolul 3** tratează **comorbiditatea medicală** în demențele de tip Alzheimer discutând conceptul de comorbiditate și dificultățile legate de aceasta, indexul de comorbiditate și de severitate, efectele comorbidității și metodele de măsurare a acesteia. Sunt prezentate scalele de evaluare a comorbidității. Capitolul de încheie cu evaluarea comorbidității la persoanele vârstnice cu demență și prezentarea pe scurt a scalei CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics). **Capitolul 4** tratează **complicațiile medicale ale bolii Alzheimer**. Sunt discutate în particular semnele neurologice din demența Alzheimer și delirium apărut pe parcursul demenței Alzheimer. **Capitolul 5** încheie partea teoretică, generală a acestei teze de doctorat cuprinzând informații despre **tratamentul farmacologic al pacientului cu boală Alzheimer și comorbidități medicale** și despre folosirea rațională a medicației. Sunt discutate aspecte generale ale utilizării medicației de către pacienții vârstnici, cât și medicamentele anticolinergice și efectele lor asupra pacienților vârstnici.

**Partea practică** a acestei teze care conține contribuțiile personale se bazează pe trei studii, având ca temă centrală comorbiditatea medicală în demența Alzheimer. Primul studiu arată principalele afecțiuni medicale comorbide cu demența Alzheimer. Cel de-al doilea studiu, studiul central al acestei teze, și-a propus determinarea comorbidității medicale și severității acesteia la pacienții cu demență Alzheimer și evaluarea modului în care comorbiditatea influențează evoluția bolii Alzheimer din punct de vedere cognitiv și funcțional. Al treilea studiu, se concentrează pe medicația pacienților cu Alzheimer (același lot de pacienți ca în studiul 2) și ipoteza existenței unei polipragmazii determinate parțial de nivelul mare de comorbiditate.

**Primul studiu**, realizat în 2007, s-a bazat pe un studiu multicentric, transversal care a prezentat principalele asocieri înregistrate între boli somatice și demență vizând frecvența apariției comorbidității. Scopul studiului a fost identificarea afecțiunilor medicale comorbide frecvente în rândul pacienților cu demență Alzheimer. Metoda de

lucru a fost analiza datelor oferite de studiul de screening al bolii Alzheimer pe 2530 de pacienți. Au fost selectate doar fișele completate de medicii specialiști, care aveau înregistrate diagnosticul de demență Alzheimer, diagnosticat după criteriile DSM-IV-TR sau NINCD-ARDRA. S-au înregistrat comorbiditățile medicale (hipertensiune, boli cardiovasculare, boli neurologice, altele).

**Concluziile** primului studiu au arătat că:

1. Bolile cardiovasculare și hipertensiunea au o prevalență ridicată în rândul bolnavilor cu demență Alzheimer. 2. Tulburările neurologice sunt semnificativ prezente în lotul bolnavilor de demență Alzheimer, cu precădere prevalența accidentelor vasculare. 3. Procentul bolnavilor cu două sau mai multe afecțiuni medicale asociate demenței Alzheimer – 26% - confirmă că multi-morbiditatea este frecventă pentru persoanele vârstnice cu demență în sistemul de îngrijire primară.

**Studiul al II lea** reprezintă studiul principal al acestei teze. **Subiecții** incluși în studiu au fost 105 pacienți cu diagnosticul de demență Alzheimer sau demență mixtă cu specificația (demență Alzheimer cu factori vascolari asociați) examinați în cabinetul de psihiatrie din cadrul Ambulatoriului de specialitate al Spitalului CF2 București în perioada noiembrie 2006-decembrie 2007 și reexaminați după un interval de timp de 2 ani. Din numărul total de pacienți incluși în acest studiu, 102 pacienți au finalizat studiul; 3 pacienți (o femeie și doi bărbați) aflați în stadiul de demență severă au decedat pe parcursul perioadei de urmărire cu diagnosticul de stop cardiorespirator pe certificatul de deces. Pentru evaluarea pacienților din studiu au fost folosite următoarele **scale**: MMSE (Folstein și colab. ) CDR (Hugues și colab., 1982; Morris, 1992). ADL varianta Katz (Katz și colab., 1970) și IADL varianta Lawton (Lawton și Brody, 1969) și CIRS-G (Miller și colab., 1992). CDR și CIRS-G au fost administrate doar la evaluarea inițială.

Scorarea CIRS-G a fost făcută pe baza informației din formularul completat de informant, datele medicale așa cum au fost completate de medicii de familie și raportări ale pacienților și îngrijitorilor lor. MMSE, ADL și IADL au fost administrate atât la evaluarea inițială cât și la evaluarea de urmărire (la aprox. 24 de luni). **Analizele statistice** ale rezultatelor au fost făcute cu StataSE 10.1 (StataCorp. Texas. USA) la institutul Karolinska din Finlanda. Caracteristicile pacienților sunt date ca medii (cu deviație standard având intervalul de confidență CI de 95%), mediane (și intervale de confidență pentru mediane) și numere (procente).

Rezultatele studiului prezentat arată despre comorbiditatea medicală că se asociază cu un nivel mai mare de declin cognitiv. Tipurile de comorbiditate corelate semnificativ cu un declin cognitiv mai rapid sunt: comorbiditatea vasculară, comorbiditatea neurologică, comorbiditatea cardiovasculară (care cuprinde suma dintre scorurile pentru itemul inimă și vascular). De asemenea, scorul total de comorbiditate și indexul de severitate al comorbidității se corelează semnificativ cu scăderea declinului cognitiv. O altă concluzie este că declinul cognitiv și funcțional se corelează independent de prezența comorbidității.

Cel **de-al treilea studiu** este centrat pe medicația folosită de pacienții cu demență incluși în studiul central al acestei teze. Pentru acest studiu, **subiecții și metoda de lucru** au fost cele descrise la studiul al doilea. S-au analizat rezultatele legate de utilizarea medicației. S-a înregistrat numărul și procentajul pacienților care primesc medicație pentru boala Alzheimer, fie că este vorba de medicație anticolinesterazică

(Donepezilum, Rivastigminum, Galantaminum), fie că este vorba de antagoniști de receptor NMDA (Memantinum) sau combinații între aceste două tipuri de medicație. Pentru acest studiu nu am ținut cont de numărul de capsule dintr-un anumit tip de medicament luat zilnic, ci numai de substanța folosită. Am înregistrat separat clasele de medicamente antidepresive, anxiolitice, neuroleptice, cardiovasculară și antihipertensivă în ideea că aceste clase cuprind medicamente cu efect anticolinergic central dovedit. De asemenea, am înregistrat numărul de pacienți care au folosit medicație anticolinergică, fără a măsura încărcarea anticolinergică (număr separat de medicamente anticolinergice folosite, efectul central anticolinergic dovedit, doze folosite). Am înregistrat numărul de pacienți care au folosit medicație antidepresivă, neuroleptice, anxiolitice, medicație cardiovasculară și antihipertensivă.

Studiul arată existența unui nivel crescut de comorbiditate care asociază un număr mare de medicamente folosite în schema terapeutică zilnică. Acest lucru arată că în sistemul de sănătate există slabe legături între medicii de diferite specialități, iar formularea unei evaluări generale medicale, precum și a unei scheme de tratament care să țină cont de interacțiuni medicamentoase și efecte secundare, sunt lăsate la discreția specialiștilor implicați în diagnosticarea și îngrijirea demenței.

## **SUMARUL CONCLUZIILOR STUDIILOR**

Concluziile primului studiu au arătat că:

1. Bolile cardiovasculare și hipertensiunea au o prevalență ridicată în rândul bolnavilor cu demență Alzheimer.
2. Tulburările neurologice sunt semnificativ prezente în lotul bolnavilor de demență Alzheimer, cu precădere prevalența accidentelor vasculare.
3. Procentul bolnavilor cu două sau mai multe afecțiuni medicale asociate demenței Alzheimer – 26% - confirmă că multi-morbiditatea este frecventă pentru persoanele vârstnice cu sau fără demență în sistemul de îngrijire primară.

Din rezultatele celui de-al doilea studiu care reprezintă și studiul principal al lucrării se desprind următoarele concluzii:

1. Comorbiditatea medicală se asociază cu un nivel mai mare de declin cognitiv.
2. Tipurile de comorbiditate corelate semnificativ cu un declin cognitiv mai rapid sunt: comorbiditatea vasculară, comorbiditatea neurologică, comorbiditatea cardiovasculară (care cuprinde suma dintre scorurile pentru itemul inimă și vascular).
3. Scorul total de comorbiditate și indexul de severitate al comorbidității se corelează semnificativ cu creșterea declinului cognitiv.

4. Declinul cognitiv și funcțional se corelează independent de prezența comorbidității.
5. O abordare mai globală a comorbidității medicale poate fi mai utilă decât abordarea individuală a factorilor și afecțiunilor medicale luate separat, CIRS-G fiind un instrument potrivit în cazul pacienților cu demență.

Cel de-al treilea studiu are ca principală concluzie faptul că o comorbiditate somatică crescută în rândul pacienților cu demență Alzheimer asociază un număr crescut de medicamente diferite folosite zilnic de acești pacienți, de multe ori aceste medicamente având efecte anticolinergice care pot influența negativ evoluția pacientului din punct de vedere cognitiv.