

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
DIN CRAIOVA**

**ASPECTE TERAPEUTICE ȘI
EVOLUTIVE ÎN SCHIZOFRENIE**

REZUMAT

**Conducător științific:
Prof. Univ. Dr. Dragoș MARINESCU**

**Doctorand:
Mihai MUTICĂ**

**Craiova
2016**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I IMPORTANȚA PROBLEMEI. MOTIVAȚIA LUCRĂRII.	2
CAPITOLUL II SCHIZOFRENIA. DATE EPIDEMIOLOGICE. ETIOPATOGENIE.	2
CAPITOLUL III SCHIZOFRENIA. DIAGNOSTIC. CLINICĂ. TRATAMENT.	3
CAPITOLUL IV COSTURILE SOCIO-ECONOMICE ALE SCHIZOFRENIEI	3

PARTEA SPECIALĂ - CERCETARE PROPRIE

CAPITOLUL V IPOTEZA. OBIECTIVE. MATERIAL ȘI METODĂ	4
CAPITOLUL VI REZULTATE	6
CAPITOLUL VII DISCUȚII	6
CONCLUZII	9

Cuvinte cheie: schizofrenie, lungă evoluție, deficit cognitiv, funcționalitate

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I IMPORTANȚA PROBLEMEI. MOTIVAȚIA LUCRĂRII.

Schizofrenia este o boală psihică severă implicând mari costuri directe și indirecte, financiare și umane, afectând aproximativ 1% din populația lumii. Numărându-se printre primele cauze de dizabilitate la nivel global, generând costuri crescute și afectând indivizi din orice cultură sau populație, schizofrenia a rămas o prioritate a psihiatriei mondiale. Schizofrenia se caracterizează prin simptomele psihotice descrise clasic, important declin funcțional și prin deficit cognitiv. Marea majoritate a cercetărilor s-au focusat pe debutul bolii și pe ipotezele etiopatogenice din schizofrenie, în timp ce populația de pacienți vârstnici a fost investigată mai puțin.

CAPITOLUL II SCHIZOFRENIA. DATE EPIDEMIOLOGICE. ETIOPATOGENIE.

Comparativ cu alte tulburări de sănătate mintală, schizofrenia prezintă o rată relativ scăzută a incidenței (medie anuală de 15.2/100.000 persoane) dar, în același timp, se află printre principalele cauze ale poverii bolii la nivel global conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, datorită impactului pe care îl are asupra comunității prin costurile generate de dizabilitățile severe de funcționare socială a persoanelor afectate care generează dependența de servicii de asistență, evoluția de lungă durată cu numeroase episoade și debutul la vârstă tânără. Meta-analizele au indicat o valoare medie a prevalenței anuale de 4.6 la 1000 de persoane, respectiv o prevalență pentru întreaga durată a vieții de 4.0 la 1000 de persoane.

Modelele etiopatogenice ale schizofrenie cuprind direcții care pleacă de la bagajul genetic la rolul stresului sau factorilor de mediu, cu variante care trimit la dinamica neurotransmițătorilor sau a modificărilor circuitelor neuronale. Unul din cele mai reușite constructe teoretice care încearcă să explice etiopatogenia schizofreniei este *modelul stres-vulnerabilitate*, situând schizofrenia la întâlnirea mai puțin fericită între un teren biologic vulnerabilizat și un context de viață încărcat cu psihostres semnificativ pentru subiect.

CAPITOLUL III SCHIZOFRENIA DIAGNOSTIC. CLINICĂ. TRATAMENT.

În prezent sunt acceptate două mari sisteme de clasificare în tulburările mentale:

- ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* - Clasificarea Internațională Statistică a Bolilor și Problemelor de Sănătate înrudite).
- DSM – (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – Manual Diagnostic și Statistic al Tulburărilor Mentale).

Cele două sisteme au la bază criterii de diagnostic asemănătoare în unele privințe, dar și unele diferențe de concept.

Fazele clinice ale schizofreniei vizează întreaga viață: faza prodromală: faza debutului clinic, faza de menținere. După rezoluția simptomelor psihotice în tabloul clinic apar demodulări afective, apoi o fază în care simptomele psihotice sunt calmate dar pot reizbucni cu toată puterea.

Managementul clinic al pacientului cu schizofrenie include tratament medicamentos și tratament non-medicamentos. Tratamentul non-medicamentos se referă la măsurile de spitalizare (indicată pe durata decompensărilor acute, pentru abordarea comorbidităților sau evaluare clinico-terapeutică), abordarea psihoterapeutică (psihoterapie suportivă, cognitiv-comportamentală, de familie sau de grup, reabilitarea abilităților cognitive și vocaționale, testarea realității prin terapii scurte, îmbunătățirea abilităților sociale), măsuri de psihiatrie comunitară și de reintegrare socială.

CAPITOLUL IV COSTURILE SOCIO-ECONOMICE ALE SCHIZOFRENIEI

În cazul schizofreniei, povara bolii tradusă în parametrii Organizației Mondiale a Sănătății, respectiv ani de viață ajustați după dizabilitate (*Disability-Adjusted Life Years – DALYs*), ani de viață pierduți datorită mortalității premature (*Years of Life Lost because of premature death – YLL*) și ani de viață trăiți cu dizabilitate (*Years Lived with Disability – YLD*) situează la nivel mondial această tulburare drept a opta cauză majoră de dizabilitate pentru grupa de vârstă 15-44 ani, respectiv între primele 25 de cauze generatoare de dizabilități la nivelul anului 2013, devansând o serie de alte patologii cu important potențial dizabilitant precum paraplegia sau cecitatea prin nivelul de dependență pe care îl creează și nevoile de îngrijiri zilnice. Exprimată indicii menționați anterior, schizofrenia cumulează 1.1% din totalul DALYs, respectiv 2.8% din totalul YLD.

În termeni economici, conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății schizofrenia presupune costuri cuprinse între 1.6% și 2.6% din totalul cheltuielilor generate de sistemele medicale, cheltuieli reprezentate de costuri directe legate de spitalizare, tratament medicamentos, tratament ambulatoriu, îngrijiri la domiciliu sau în sisteme comunitare, costuri directe non-medicale impuse de locuințe protejate, transport, alimentație, asistență socială sau legate de suicid, și costuri indirecte reprezentate de cheltuieli de îngrijire informale, scăderea productivității economice prin absenteism și prezenteism, inactivitate profesională, mortalitate prematură, cheltuieli judiciare, accidente și pagube provocate.

PARTEA SPECIALĂ - CERCETARE PROPRIE

CAPITOLUL V IPOTEZA. OBIECTIVE. MATERIAL ȘI METODĂ

Schizofrenia este o afecțiune debilitantă și cu evoluție cronică, cu impact sever asupra funcționării pacientului și familiei sale precum și cu importante costuri pe termen lung. Studiind evoluția subiecților cu schizofrenie pe termen îndelungat, cunoaștem mai bine mizele abordărilor terapeutice, managementul terapeutic adecvat, maniera optimă de obținere a remisiei și a funcționării.

OBIECTIVELE CERCETĂRII

1. Determinarea pattern-ului și a particularităților evolutive la pacienții cu schizofrenie cu lungă evoluție a bolii
2. Evidențierea statusului cognitiv, biologic, simptomatologic și funcțional la pacienții din lotul de studiu
3. Evaluarea comorbidităților și a impactului lor
4. Evidențierea factorilor de risc privind evoluția negativă
5. Propuneri privind îmbunătățirea serviciilor și îngrijirilor medicale adresate pacienților în vârstă cu schizofrenie.

INDICATORI ÎNREGISTRAȚI

- *Indicatori socio-demografici:* vârstă actuală, sex, mediu de rezidență, stare civilă, nivel educațional, mediul de proveniență la data intrării în studiu :
- *Indicatori clinici:* comorbidități somatice, durata evoluției bolii (distanța între debutul bolii și evaluarea actuală), vârsta la debutul bolii, comportament de risc (fumat), evaluarea simptomatologiei negative și pozitive, realizată de medicul psihiatru curant prin aplicarea scalei *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*, evaluarea deficitului cognitiv, efectuată de către medicul curant prin aplicarea scalei *Mini Mental State Examination (MMSE)*, evaluarea clinică globală a severității psihopatologice, efectuată de medicul curant prin aplicarea scalei *Clinical Global Impressions Scale – Severity (CGI-S)*, evaluarea de către medicul psihiatru curant a dischineziei tardive, prin aplicarea scalei *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)*, evaluarea de către medicul psihiatru curant a akatisiei, prin aplicarea scalei *Barnes Akathisia Scale (BAS)*, evaluarea de către medicul psihiatru curant a parkinsonismului indus medicamentos, prin aplicarea scalei *Simpson Angus Scale (SAS)*, evaluarea stării globale actuale (realizată de medicul psihiatru curant prin aplicarea scalei *Global Assessment of Functioning Scale – GAFS*).
- *Indicatori privind tratamentul în ultimii 5 ani:* tratament cu substanțe antipsihotice tipice; tratament cu substanțe antipsihotice atipice; tratament psihofarmacologic asociat, cu altă medicație decât cea antipsihotică, tratament asociat cu clorhidrat de trihexifenidil (Romparkin®) în istoric:
- *Indicatori paraclinici (efectuate la toți pacienții în același laborator, respectiv același centru imagistic),* teste de laborator hematologice, electrocardiograma (ECG), Computer Tomograf craniu (nativ)

Criterii de includere: diagnostic de schizofrenie (formele paranoidă, afectivă, nediferențiată) conform criteriilor ICD-10 și/sau DSM IV TR; data primului diagnostic de schizofrenie în urmă cu cel puțin 20 de ani; domiciliu stabil în municipiul Galați sau județul Galați; completarea adecvată a datelor din foile de observație ale pacienților la nivelul Spitalului de Psihiatrie "Elisabeta Doamna" Galați; consimțământul pacienților și al membrului/membrilor familiei sau al persoanei responsabile de îngrijirea pacientului de participare la studiu.

Criterii de excludere: diagnostic de tulburare schizoafectivă; pacienți cu diagnosticul de schizofrenie actual apărut accidental, cu mai multe internări având alte diagnostice mai recente decât cel legat de schizofrenie; pacienți cu istoric preponderent de tulburare schizoafectivă (mai mult de 50% din numărul de diagnostice); pacienți cu istoric de tulburare afectivă bipolară; pacienți cu istoric de epilepsie sau de tulburări organice

cerebrale datorate unei boli cerebrale sau altei condiții medicale generale; incompletitudinea datelor din foile de observație; refuzul pacienților și al membrului/membrilor familiei sau al persoanei responsabile de îngrijirea pacientului de participare la studiu.

CAPITOLUL VI REZULTATE

Scorurile PANSS

	PANSS
Minim	83
Cuartila 1	101
Mediana	106
Cuartila 3	109
Maxim	131
Media	105.35
Deviatia standard (n-1)	8.79

Scorurile AIMS

	AIMS
Minim	1
Cuartila 1	2
Mediana	3
Cuartila 3	4
Maxim	6
Media	2.98
Deviatia standard (n-1)	1.24

Scoruri BAS

	BAS
Minim	0
Cuartila 1	0
Mediana	1
Cuartila 3	1
Maxim	2
Media	0.70
Deviatia standard (n-1)	0.76

Scoruri SAS

	SAS
Minim	1
Cuartila 1	3
Mediana	4
Cuartila 3	5
Maxim	7
Media	3.83
Deviatia standard (n-1)	1.62

Scoruri GAF

	GAF
Minim	16
Cuartila 1	24
Mediana	29
Cuartila 3	37
Maxim	59
Media	30.87
Deviatia standard (n-1)	10.24

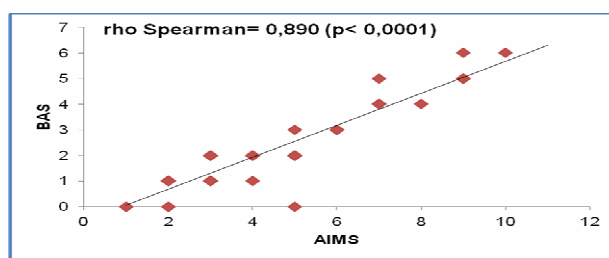
CAPITOLUL VII DISCUȚII

Întrucât majoritatea scorurilor la scalele clinice utilizate sunt mai curând variabile ordinale decât variabile numerice, am utilizat mai departe coeficientul de corelație Spearman pentru a analiza legăturile existente între aceste scale clinice. Calculând matricea coeficienților de corelație, am identificat multiple corelații între aceste scoruri, corelații expuse tabelar și descrise pe larg în continuare mai jos.

Între scorurile BAS și AIMS există o foarte puternică și directă corelație, argumentată statistic prin $\rho=0,890$ (corelația directă) și prin $p<0,001$ (înalt semnificativ statistic). Aceste rezultate sunt cele expectate, întrucât ambele scale măsoară fenomenele extrapiramidale secundare medicației antipsihotice administrate pe termen lung.

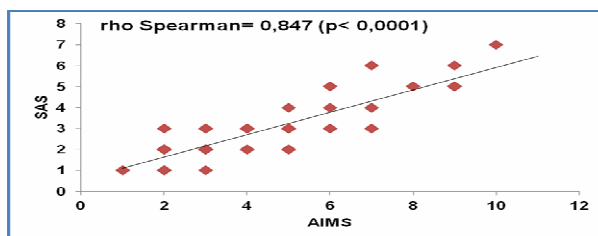
Coeficienți de corelație rho Spearman (valoarea p)

	PANSS	AIMS	BAS	SAS	GAF	MMSE	CGI-S
PANSS		0.014 (0.926)	0.003 (0.987)	0.080 (0.594)	0.009 (0.955)	0.026 (0.863)	0.016 (0.917)
AIMS	0.014 (0.926)		0.890 (< 0.0001)	0.848 (< 0.0001)	-0.614 (< 0.0001)	-0.313 (0.034)	0.370 (0.012)
BAS	0.003 (0.987)	0.890 (< 0.0001)		0.824 (< 0.0001)	-0.636 (< 0.0001)	-0.161 (0.285)	0.423 (0.004)
SAS	0.080 (0.594)	0.848 (< 0.0001)	0.824 (< 0.0001)		-0.560 (< 0.0001)	-0.321 (0.030)	0.460 (0.001)
GAF	0.009 (0.955)	-0.614 (< 0.0001)	-0.636 (< 0.0001)	-0.560 (< 0.0001)		0.144 (0.337)	-0.249 (0.095)
MMSE	0.026 (0.863)	-0.313 (0.034)	-0.161 (0.285)	-0.321 (0.030)	0.144 (0.337)		-0.342 (0.021)
CGI-S	0.016 (0.917)	0.370 (0.012)	0.423 (0.004)	0.460 (0.001)	-0.249 (0.095)	-0.342 (0.021)	



Corelații între scorurile BAS și AIMS

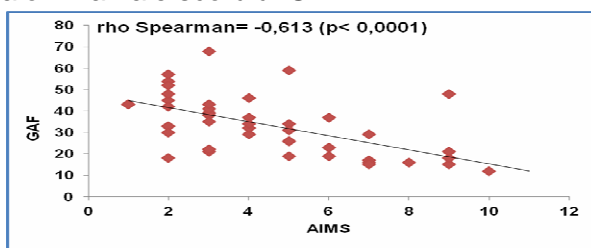
Similar precedentei comparații, între scorurile SAS și AIMS există o foarte puternică și directă corelație, argumentată statistic prin $\rho=0,847$ (corelația directă) și prin $p<0,001$ (semnificativ statistic).



Corelații între scorurile SAS și AIMS

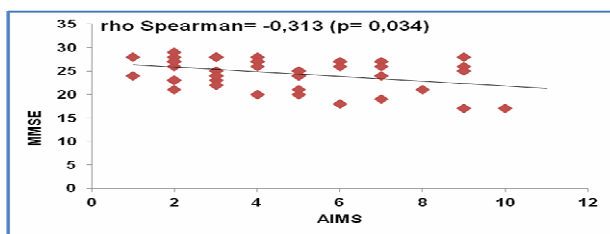
Între scorurile AIMS și GAF există o relație înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,001$) dar legătura este invers proporțională ($\rho = -0,613$), deci valorile mari ale

scorului AIMS se asociază cu valori mici ale scorului GAF, respectiv valori mici ale scorului AIMS se asociază cu valori mari ale scorului GAF.



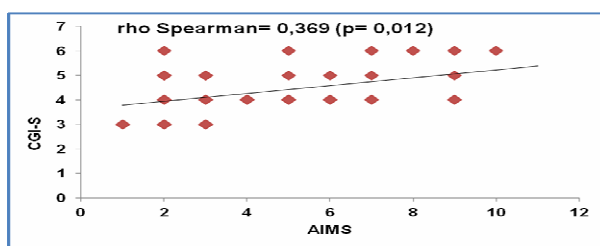
Corelații între scorurile AIMS și GAF

Deși legătura între scorul AIMS și scorul MMSE este mai slabă, între cotările pe aceste două scale apare o asociere semnificativă statistic ($p=0,034<0,05$) și evidențiază o corelație inversă ($\rho=-0,313$) care înseamnă scoruri AIMS mari corelate cu scor MMSE mic și invers. Din nou, se demarcă un pattern particular în cadrul căruia pacienții cu scor MMSE mic (semnificând deteriorare cognitivă accentuată) asociază scoruri AIMS mari, semnificând fenomene extrapiramidale accentuate, conform datelor din literatură.



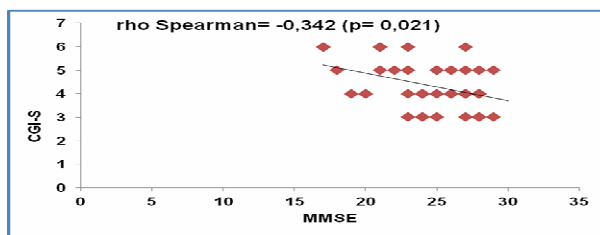
Corelații între scorurile MMSE și AIMS

Relația existentă între scorul AIMS și scorul CGI-S este mai slabă decât alte corelații evidențiate în cadrul studiului de față, dar mai puternică decât relația dintre AIMS și MMSE. Corelația între AIMS și CGI-S rămâne totuși semnificativă statistic ($p=0,012<0,05$) și este relație direct proporțională ($\rho=0,369$). Explicația clinică și evolutivă a acestei corelări direct proporționale constă în faptul că scoruri mari ale AIMS (și deci apartenența la același subgrup cu evoluție negativă) sunt asociate cu scoruri mari ale CGI-S, adică stadiu moderat-sever al bolii.



Corelații între scorurile AIMS și CGI-S

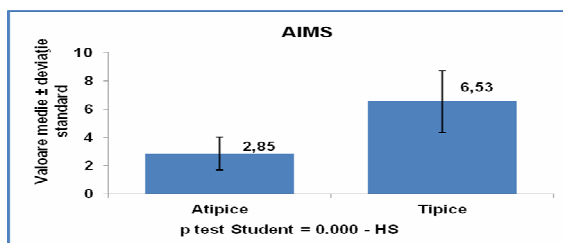
Între scorurile MMSE și CGI-S există o corelație inversă ($\rho=-0,342$), semnificativă statistic ($p=0,021<0,05$). Acest fapt evidențiază că pacienții cu deficit cognitiv (scor MMSE mic) au fost surprinși într-un stadiu evolutiv moderat-sever al bolii, ceea ce se corelează cu datele din literatură care identifică deficitul cognitiv drept principalul factor care separă funcționalitatea pacienților.



Corelații între scorurile MMSE și CGI-S

Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile AIMS

AIMS	Atipice	Tipice
Nr	54	38
Media	2.85	6.53
Dev.std.	1.17	2.17
p test Student	0.000	- HS



Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile AIMS

Comparând valorile medii ale scorurilor BAS ale pacienților tratați cu antipsihotice atipice cu cele ale pacienților tratați cu antipsihotice tipice am constatat existența unei diferențe înalt semnificative statistic (p Student < 0,001), cei tratați cu antipsihotice atipice având scoruri BAS mult mai mici.

Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile BAS

BAS	Atipice	Tipice
Nr	54	38
Media	1.11	3.63
Dev.std.	0.70	1.46
p test Student	0.000	- HS

Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile SAS

SAS	Atipice	Tipice
Nr	54	38
Media	2.07	4.05
Dev.std.	0.78	1.47
p test Student	0.000	- HS

Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile MMSE

MMSE	Atipice	Tipice
Nr	54	38
Media	25.48	23.42

Dev.std.	2.67	3.66
p test Student	0.004	- S

Corelații între forma tratamentului antipsihotic și scorurile GAF

GAF	Atipice	Tipice
Nr	54	38
Media	39.41	26.11
Dev.std.	12.03	12.57
p test Student	0.000	- HS

CAPITOLUL VIII CONCLUZII

1.În lotul de studiu N=92, în intervalul 1 ianuarie 2013 – 31 decembrie 2015, în Spitalul de Psihiatrie *Elisabeta Doamna* Galați, raportul pe sexe a fost favorabil femeilor (82.61% vs. 17.39%), 43.48% din pacienți provenind din mediul urban, iar 56.52% din mediul rural, cu o vârstă medie de 64.74±7.56 ani, nivel educațional mediu (41.30%), gimnazial (29.35%), respectiv primar (20.65%) și absența relațiilor de cuplu (63.04%).

2.Debutul bolii psihice s-a produs după vârsta de 30 de ani (89.13%), cu o durată de evoluție de peste 30 de ani (73.91%), în mediu familial (56.52%), respectiv instituționalizat (43.48%).

3.Tratamentul antipsihotic a fost realizat în 58.70% din cazuri cu substanțe atipice, la care s-au adăugat medicamente antidepresive (43.48%), benzodiazepine (78.26%), stabilizatoare de dispoziție (32.61%), agenți antiparkinsonieni (43.48%), în timp ce comorbiditățile somatice au fost prezente la 28.26% dintre pacienți. Traseul ECG a arătat un aspect normal la 65,22%, iar anemia a fost prezentă la 65.22%.

4.Simptomele active (pozitive și negative) au fost identificate la toți pacienții (scoruri PANSS>80), diskinezia tardivă de intensitate medie (AIMS>2) la 89.13%, akathisia (BAS>2) la 52.17%, iar fenomenologia globală extrapiramidală (SAS) la toți pacienții.

5.Pacienții cu schizofrenie cu evoluție de lungă durată necesită menținerea suportului activ socio-familial (GAF 30.87±10.24) în contextul prezenței deficitului cognitiv (MMSE 25.37±2.58) și a unei impresii clinice globale care sugerează severitatea bolii (CGI 4.22±0.84)

6.Tipurile de fenomene extrapiramidale întâlnite la pacienții din lot (akathisie, diskinezie, semne extrapiramidale) și evaluate prin scalele clinice (BAS, AIMS, SAS) s-au corelat înalt semnificativ din punct de vedere statistic ($p<0,001$), același nivel de semnificanță statistică fiind observat și în ceea ce privește influența negativă pe care prezența fenomenelor extrapiramidale a avut-o asupra funcționalității globale a pacienților (AIMS vs. GAFS, $p<0,001$; BAS vs. GAFS, $p<0,001$), a severității deficitului cognitiv (AIMS vs. MMSE, $p<0,05$; SAS vs. MMSE, $p<0,001$) și a impresiei clinice globale (AIMS vs. CGI-S, $p<0,05$; BAS vs. CGI-S, $p<0,001$; SAS vs. CGI-S, $p<0,001$).

7.Tratamentul cu antipsihotice atipice este asociat cu o frecvență mai scăzută a prezenței și severității întregii game de fenomene extrapiramidale evaluate prin instrumentele de lucru comparativ cu terapia cu substanțe antipsihotice din prima generație ($p < 0,001$), tratamentul psihotrop cu substanțe din a doua generație având, de asemeni, o influență pozitivă asupra deficitului cognitiv ($p < 0,01$), a funcționalității globale a pacienților ($p < 0,001$) și a impresiei clinice globale ($p < 0,001$), comparativ cu neurolepticele.

8.Din punct de vedere al distribuției pe sexe s-a remarcat faptul că diskinezia tardivă, akathisia și parkinsonismul medicamentos secundar sunt mai puțin frecvente la femei ($p < 0,001$), în timp ce nivelul funcționalității globale ($p < 0,05$) și al impresiei clinice ($p < 0,01$) fiind, de asemenea, favorabile pentru femei.

9.Din punct de vedere al mediului social de proveniență al pacienților (instituționalizați versus cei din comunitate) fenomenele extrapiramidale au fost mai frecvente și mai severe la pacienții instituționalizați ($p < 0,05$), care au prezentat și o funcționalitate socială scăzută ($p < 0,001$).

10.Studiul de față a reafirmat valabilitatea unor date existente în literatură privind loturi similare dar în același timp reliefează unele particularități. În ceea ce privește traseul evolutiv al pacienților cu schizofrenie și evoluție îndelungată a bolii, particularitatea lotului ține de prezența femeilor într-o proporție covârșitoare, în timp ce bărbații sunt mult mai puțini și au un tablou clinic mai nefavorabil precum și efectele adverse în relație cu medicația antipsihotică mult mai importante. Totodată, corelarea dintre prezența fenomenelor extrapiramidale, funcționalitatea scăzută, deficitul cognitiv și severitatea schizofreniei sugerează că practic pacienții cu evoluție negativă au coagulat toți factorii de evoluție negativă.

Dincolo de percepția clasică privind importanța negativă a instituționalizării și deficitul cognitiv ca indicator al funcționalității, am observat că pacienții cu evoluție nefavorabilă au fost considerați din istoricul vechi ca atare. Cu alte cuvinte, deși pacienții se înscriu evolutiv pe un continuum, o parte a acestora au pornit din perioada debutului cu un balast (comportamental sau cognitiv) care s-a reflectat mai apoi în zona psihosocială (pierderea suportului socio-familial, instituționalizare) sau tratamente incisive prelungite cu întreaga cohortă de efecte secundare.