

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZA DE DOCTORAT

REZUMAT

**Conducător Științific,
PROF. UNIV. DR. TUDOR UDRIȘTOIU**

**Student doctorand,
DR. MOȚĂȚĂIANU (DRAGAN) MARIANA**

CRAIOVA, 2014

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA**

ȘCOALA DOCTORALĂ

**PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ȘI
CLINICO-EVOLUTIVE ALE DEMENTELOR**

**Conducător Științific,
PROF. UNIV. DR. TUDOR UDRIȘTOIU**

**Student doctorand,
DR. MOȚĂȚĂIANU (DRAGAN) MARIANA**

2014

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE. IMPORTANȚA PROBLEMEI

CAPITOLUL I. DEMENȚA ÎN PSIHIATRIE

- 1.1. Conceptul de demență
- 1.2. Date epidemiologice
- 1.3. Aspecte etiopatogenice
- 1.4. Diagnostic. Încadrare nosologică
- 1.5. Managementul terapeutic în demența Alzheimer

CERCETĂRI PROPRII

CAPITOLUL II. IPOTEZA DE LUCRU. OBIECTIVE. COORDONATE METODOLOGICE

- 2.1. Ipoteza de lucru
- 2.2. Obiectivele cercetării
- 2.3. Coordonate metodologice
- 2.4. Aparat statistic

CAPITOLUL III. REZULTATE

CAPITOLUL IV. DISCUȚII

CAPITOLUL V. CONCLUZII

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CUVINTE CHEIE: demența Alzheimer, comorbidități psihiatrice, evoluție, declin cognitiv.

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE. IMPORTANȚA PROBLEMEI

Demența a devenit o problemă majoră de sănătate publică, o amenințare la nivel mondial. Raportul Organizației Internaționale a bolii Alzheimer din 2013 estimează un număr de 35,6 milioane de cazuri cu demență în 2010, 65,7 milioane în 2030 și de 115,4 milioane de cazuri în 2050, la nivel mondial, incidența fiind de 7,7 milioane de pacienți, adică un caz nou diagnosticat la patru secunde (1).

Există un deficit de informații epidemiologice actualizate, cu privire la incidența și prevalența demențelor, având în vedere că datele colectate se bazează doar pe cazurile diagnosticate, mulți pacienți rămânând nediagnosticsați. Din datele furnizate de Societatea Română Alzheimer la Conferința Națională Alzheimer 2013, numărul persoanelor cu vârsta peste 65 de ani, a crescut, în țara noastră la 20,5% din populație în 2011, iar numărul persoanelor cu demență, se estimează la 350 000, dintre care 150 000 diagnosticați și doar 5000 tratați.

Scopul acestei lucrări este de a atrage atenția colegilor, autorităților și populației-țintă (pacienții și familiile lor), asupra dimensiunilor și ravagiilor acestei boli. Un alt aspect alarmant subliniat în studiu este „coborârea” vârstei de debut sub 60 de ani, cu menționarea câtorva cazuri sub 50 de ani.

CAPITOLUL I. DEMENȚA ÎN PSIHIATRIE

Conceptul de demență a fost interpretat diferit de-a lungul istoriei, în funcție de datele științifice, de diversele curente psihologice și medicale, de mentalitățile socio-culturale ale epocii. Conform ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision), demența este definită ca „un sindrom datorat unei boli a creierului, de obicei de natură cronică sau progresivă, în care există o deteriorare globală a funcțiilor corticale superioare, incluzând memoria, gândirea, orientarea, înțelegerea, calculul, capacitatea de a învăța, limbajul și judecata”. În anumite cazuri, câmpul conștienței este alterat, iar deteriorarea funcțiilor cognitive poate fi însoțită și, uneori, precedată de deteriorarea controlului emoțional, modificări ale comportamentului social și motivației (2). Conform studiilor epidemiologice, 50%-60% au demență Alzheimer, 10%-30% au demență vasculară, 10%-15% prezintă forme mixte, vasculare și Alzheimer. Ar rezulta o pondere de 75% a celor două forme principale de demență, din totalul cazurilor. Restul conține celelalte forme de demență – cu corpi Lewy, din boala Parkinson, alte forme de demență asociate unor afecțiuni neurodegenerative, boli inflamatorii sau infecțioase, neoplazii, boli metabolice (3).

Demența Alzheimer are un determinism complex: genetic, vascular, toxic, infecțios, traumatic, inflamator, metabolic și neurobiochimic. Teoriile privind patogenia bolii și descifrarea lor au reprezentat punctul de plecare pentru descoperirea medicațiilor specifice, aducând argumente solide pentru un tratament precoce. În prezent, este confirmat faptul că, odată cu îmbătrânirea fiziologică, se produce o diminuare progresivă a activității neurotransmițătorilor, receptorilor și sistemelor enzimatică, în același timp având loc o pierdere progresivă a masei neuronale. Scăderea activității colinergice, corelată cu declinul mnezic stă la baza „ipotezei colinergice” în demența Alzheimer, argumentarea ei fiind susținută și de scăderea numărului de neuroni colinergici corticali, de diminuarea activității colinacetyltransferazei, enzima implicată în sinteza acetilcolinei și de reducerea activității

receptorilor muscarinici. Un alt argument este cel terapeutic, administrarea de inhibitori de acetilcolinesterază (IChE) ameliorând cogniția.

Un diagnostic corect al bolii se pune pe baza coroborării mai multor date: clinice, psihologice – folosind diverse scale de evaluare și paraclinice, date imagistice, analize uzuale și ținând cont de criteriile internaționale de diagnostic. Indiferent de substratul etiologic, argumentul principal constă în declinul funcțiilor psihice superioare, cogniția, pierderea inteligenței, esența persoanei, suficient de severe, încât „să determine o deteriorare în funcționarea profesională sau socială și să reprezinte un declin de la cel mai înalt nivel anterior de funcționare al individului, altul decât declinul normal care survine odată cu îmbătrânirea”, conform definiției DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ed. IV Revised) (4). Funcțiile cognitive pot fi cuantificate folosind chestionarele neuropsihologice. Testarea MMSE (Mini Mental State Examination) (5) este cel mai des folosită în practica medicală.

Terapia actuală are trei obiective: prevenția, ameliorarea simptomelor și intervenția în evoluția clinică. Cea mai mare atenție s-a acordat medicației simptomatice, denumită sugestiv medicație antidementială sau procognitivă, care se bazează pe **terapia colinergică**, studiile clinice fiind numeroase. Conform ghidurilor terapeutice (Băjenaru, Tudose, 2007) (6), terapia de elecție a deficitului cognitiv este asigurată de medicamentele cu acțiune specifică: inhibitori ai acetilcolinesterazei (IChE) – donepezil, galantamină, inhibitori ai acetilcolinesterazei și butircolinesterazei (IBuChE) – rivastigmina, modulatori glutamatergici (ai receptorilor NMDA) – memantina.

Alături de terapia procognitivă, în tratamentul demenței, o importanță deosebită o are intervenția terapeutică asupra tulburărilor non-cognitive: depresia, tulburările psihotice, modificările comportamentale, agitația psihomotorie, prin utilizarea medicației antipsihotice, antidepresive, timostabilizatoare și sedative.

CERCETĂRI PROPRII

CAPITOLUL II. IPOTEZA DE LUCRU. OBIECTIVE. COORDONATE METODOLOGICE

2.1. Ipoteza de lucru

Rezultatele cercetărilor clinico-epidemiologice sugerează existența unor relații ale instalării și evoluției demențelor cu caracteristicile individuale, vârsta debutului, precum și cu precocitatea și calitatea intervențiilor terapeutice. Pe de altă parte, prezența comorbidităților ar putea influența negativ evoluția și prognosticul bolii, ceea ce așează într-un plan superior diagnosticul și tratamentul acestora. Continuarea cercetării relațiilor demență – caracteristici individuale – comorbidități ar putea conduce la descoperirea unor factori de predicție pentru evoluție și la ameliorarea strategiilor terapeutice.

2.2. Obiectivele cercetării

- Studiul caracteristicilor pacienților cu demență, cu sau fără comorbidități psihiatrice, sub tratament procognitiv.
- Evidențierea unor relații între prezența comorbidităților psihiatrice și evoluția deteriorării cognitive.
- Evidențierea unor relații între variabilele independente (sex, vârstă, nivel educațional, status marital, mediu de rezidență, diagnostic, tratament) și variabila dependentă – deficitul cognitiv, măsurat prin scorul MMSE, în evoluția stadială a demenței.

2.3. Coordonate metodologice

Studiu retrospectiv, al unui lot de pacienți – $N = 560$, cu diagnosticul de demență, conform criteriilor ICD-10, aflați în evidența Centrului de Sănătate Mintală (CSM) Adulți Craiova, cu o durată de 66 luni, în intervalul 1 ianuarie 2008 – 30 iunie 2013.

Prin aplicarea criteriilor de includere și de excludere, a fost constituit **lotul de bază**, $N = 560$ – pacienți cu diagnosticul de demență Alzheimer și demență mixtă și **subloturile**: **N1** = 332 pacienți cu demență și comorbidități psihiatrice și **sublotul N2** = 228 pacienți cu demență, fără comorbidități psihiatrice, în momentul luării în evidență.

Pentru monitorizarea evoluției deteriorării cognitive a fost folosită scala Mini Mental State Examination – MMSE aplicată inițial, la un an și la final.

Înregistrarea datelor s-a făcut electronic, într-un fișier protejat, iar prelucrarea rezultatelor nu a cuprins date care să poată conduce la identificarea pacienților.

2.4. Aparat statistic

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

CAPITOLUL III. REZULTATE

În lotul studiat, $N = 560$, femeile reprezintă 58,57%. Pe grupe de vârstă, peste patru cincimi din cazuri se încadrează între 50 și 79 ani, în concordanță cu datele din literatură (7, 8); la grupa de vârstă 70-79 ani, numărul pacienților aproape se dublează, creșterea fiind dată de dublarea numărului femeilor. Pacienții sublotului N1, cu comorbidități psihiatrice, au beneficiat de o diagnosticare precoce, sub 60 ani – 26,81%, cei din sublotul N2 având o pondere doar de 3,51%.

La nivelul întregului lot de studiu, ponderea cea mai mare o dețin pacienții cu studii gimnaziale, reprezentând 55,51%, în timp ce pacienții cu studii superioare sunt slab reprezentați: 8,04%. Pe sexe, am constatat diferențe înalt semnificative statistic între repartiția pe nivele de educație, femeilor revenindu-le locul dominant atât la nivelul gimnazial, cât și la cel liceal, în timp ce bărbații au o pondere crescută la nivelele de educație profesională, postliceală și superioară.

Peste jumătate din pacienți sunt căsătoriți – 56,25%, în timp ce ponderea pacienților văduvi este de 39,82%, iar a celor care nu au o relație maritală este de 3,93%. Există o diferență înalt semnificativă statistic între repartiția în funcție de statusul marital al bărbaților, respectiv al femeilor: pacienții de sex bărbătesc sunt căsătoriți într-o pondere de 75,86%, iar femeile sunt văduve în peste 50% din cazuri.

Pacienții din mediul urban dețin o pondere de 58,93%. Nivelul economic mai scăzut din mediul rural și mentalitățile specifice în ceea ce privește îmbătrânirea, modificările comportamentale, declinul cognitiv, degradarea fizică sunt considerate ca făcând parte din normalitate la vârstele înaintate sau sunt puse pe seama unor factori externi: nivel educațional scăzut, alcoolism. În ceea ce privește diferențele de distribuție pe medii de rezidență între cele două sexe, nu avem o diferență semnificativă, chiar dacă femeile provin din mediul urban într-un procentaj mai mare decât bărbații (61,28% versus 55,60%).

În acest studiu, o pondere covârșitoare o deține segmentul pacienților cu suport familial, 92,86%, ceea ce demonstrează că majoritatea locuiesc cu copiii sau partenerul de viață, iar alții au posibilitatea unei asistențe la domiciliu. Pacienții instituționalizați reprezintă 7,14%, plasați în cămine de rezidență private.

La nivelul lotului N, o pondere importantă, de 78,93% este reprezentată de pacienții diagnosticați cu boala Alzheimer, 21,07% dintre cazuri fiind diagnosticați cu demență mixtă, ceea ce confirmă rezultatele din literatură (9,10). Femeile sunt afectate într-o proporție mai mare de demența Alzheimer (82,01% față de 74,57%), în timp ce reprezentarea pe sexe în demența mixtă este aproape egală. Se constată ponderi mai mari ale pacienților diagnosticați cu boala Alzheimer la toate grupele de vârstă. Astfel, în decada a șasea, numărul acestora este de 4 ori mai mare decât cei diagnosticați cu demență mixtă, iar peste 80 de ani, numărul celor cu demență Alzheimer este de 5 ori mai mare. În sublotul N1, numărul cazurilor cu demență mixtă este de 19,28%, ceea ce sugerează că pacienții cu comorbidități psihiatrice la debut, care s-au prezentat pentru o simptomatologie psihiatrică și nu pentru declinul cognitiv, nu au, aparent, o componentă vasculară subiacentă importantă, în timp ce pacienții din sublotul N2, cu demență mixtă este de 23,68%, ceea ce presupune existența unei componente vasculare.

Tratamentul procognitiv a fost urmat de toți pacienții incluși în studiu, încadrându-se în șapte categorii de terapie procognitivă, fie monoterapie, fie asocieri de două medicamente. O pondere importantă, de 63,75%, o dețin inhibitorii acetilcolinesterazei, în monoterapie, iar asocierile au o pondere de 22,68%. Memantina în monoterapie are o pondere de 13,57%, administrarea ei fiind corelată cu formele moderat/severe și severe ale demenței.

Tratamentul asociat a fost grupat în cinci categorii, după intervenția asupra comorbidităților psihiatrice și simptomatologiei non-cognitive sau ca adjuvant al terapiei procognitive (troficele cerebrale).

Se constată că 41,96% dintre pacienții întregului lot de studiu urmează tratament antidepresiv, urmând ponderi apropiate pentru tratamentul cu trofice cerebrale – 40,18% și antipsihotice – 38,21%. Așa cum era de așteptat, ponderea pacienților lotului N1, care primesc tratament antidepresiv este de 63,25%, pe locul secund aflându-se tratamentul antipsihotic, cu o pondere de 45,48%, urmat îndeaproape de cei cu tratament trofic cerebral – 43,67%, în timp ce la pacienții sublotului N2, pe primul loc se situează troficele cerebrale, cu o pondere de 35,09%, pe locul secund situându-se antipsihoticele, cu un procent de 27,63%, în concordanță cu stadiile moderat/severe și severe ale demențelor încă de la debut, care necesită tratament asociat.

Pentru sublotul N1, ponderea pacienților cu depresie ca și comorbiditate este de 71,38%, urmată de tulburarea delirantă – 20,18% și de tulburarea organică de personalitate cu o pondere de 6.63%.

Evaluarea declinului cognitiv s-a efectuat inițial, după un an și final, la sfârșitul studiului. Am încadrat pacienții în stadiile recunoscute de evoluție a demențelor în funcție de scorurile MMSE înregistrate la cele trei evaluări. S-a efectuat analiza statistică a valorilor obținute la testul MMSE, determinându-se mediile și deviația standard. Scorul mediu MMSE pentru întreg lotul, la cele trei evaluări a fost $16,88 \pm 4,98\%$, respectiv $15,17 \pm 5,58\%$ și $14,24 \pm 5,46\%$, încadrându-se în stadiul mediu de evoluție a demenței. La momentul inițial, se remarcă o pondere de 26,43% pacienți în stadiul ușor de demență, care va scădea la evaluările următoare, o parte dintre pacienți regăsindu-se în stadiile mediu și sever de boală. Se constată o oarecare constanță a pacienților în stadiul mediu al bolii, datorită dinamicii evolutive sub tratament. 10,54% dintre pacienți s-au încadrat de la momentul inițial, în stadiul sever, pe parcursul studiului, reprezentarea acestora chiar dublându-se, fie datorită evoluției mediocre de la început, fie evoluției progrediente a declinului cognitiv din stadiile ușor și mediu. S-a înregistrat o scădere progresivă a numărului pacienților ambelor sexe aflați în stadiul ușor al bolii, la cele trei momente de evaluare și o creștere progresivă a celor aflați în stadiul sever al bolii, la evaluarea intermediară și cea finală. La evaluarea finală, declinul cognitiv este evident, deși pacienții urmează tratament procognitiv permanent. Analizând fiecare grupă de vârstă, separat, am găsit, pentru toate, diferențe semnificative și înalt semnificative între cele 3 momente de evaluare, cu excepția valorilor medii de la evaluarea intermediară și cea finală, pentru categoria < 50 de ani.

CAPITOLUL IV. DISCUȚII

Conform ultimului recensământ al populației – 2011, județul Dolj are 660544 locuitori, dintre care 51,2% femei și 48,8% bărbați. Luând în considerare cele 1761 de cazuri cu demență aflate în evidența CSM Craiova, rezultă o prevalență de 0,26% în anul 2012, cu dominanța sexului feminin: 59,74%. Lotul studiat, N = 560, este reprezentativ pentru populația județului.

La nivelul subplotului N2 se remarcă o pondere mai mare a femeilor comparativ cu cea din subplotul N1, sugerând că pacientele cu debut cognitiv sunt mai numeroase, în timp ce bărbații din subplotul N1 dețin o pondere mai mare decât cea din subplotul N2, o explicație putând fi debutul prin comorbidități psihiatrice, mult mai evident decât debutul cognitiv, datorită modificărilor comportamentale și dispoziționale, care atrag atenția anturajului. Pentru ambele subploturi, nu au fost găsite diferențe semnificative, pentru niciuna dintre cele 3 evaluări, între scorurile MMSE înregistrate la bărbați, respectiv la femei. Se constată o scădere progresivă a numărului pacienților, indiferent de sex, aflați în stadiul ușor al bolii, la cele trei momente de evaluare și o creștere progresivă a celor aflați în stadiul sever, la evaluarea intermediară și cea finală, mai evidentă la femei.

În lotul N, cea mai mare pondere a fost la grupa de vârstă 70-79 ani – 41,07%. Ponderea pacienților sub 50 de ani este foarte redusă pentru subplotul N1 și absentă pentru subplotul N2. În schimb, lotul N1 apare cu o pondere mai mare – 26,81% la vârste „mai tinere”, între 50 și 69 ani, ceea ce sugerează că pacienții cu comorbidități psihiatrice, prin modificările dispoziționale și comportamentale, se prezintă mai devreme la consultații și vor beneficia de diagnostic, inițiere precoce a terapiei. Constatăm că pacienții subplotului N1, cu vârsta la debut sub 50 de ani au o evoluție inferioară pacienților cu vârste între 50-59 ani și 60-69 ani, deși inițial, aveau valori medii ale MMSE mai mari, posibil datorită comorbidităților psihiatrice de tip depresiv și delirant, care sunt mai frecvente la această categorie de vârstă. Am evidențiat diferențe înalt semnificative între grupele de vârstă, la analiza fiecărui moment de evaluare și în parte, și diferențe între valorile medii MMSE. La nivelul subplotului N2, se constată că debutul „strict” cognitiv este absent sub 50 de ani, puțin reprezentat la segmentul 50-59 ani și mai bine reprezentat pentru decada 60-69 ani, aproape jumătate din cazuri încadrându-se în intervalul 70-79 ani. Se constată că valorile medii inițiale ale MMSE, pe grupe de vârstă sunt relativ constante până la 79 de ani, înregistrându-se valori mai mici peste 80 de ani, iar la evaluarea finală asistăm la o scădere progresivă a valorilor medii. La momentul inițial există diferențe semnificative între scorurile MMSE înregistrate pe grupe de vârstă, în timp ce la evaluarea intermediară și la cea finală diferențele sunt înalt semnificative. Comparând scorurile obținute la cele trei evaluări, pentru ambele subploturi, remarcăm o corelație inversă între vârstă și scorurile medii MMSE, adică scăderea scorului MMSE, odată cu înaintarea în vârstă.

La nivelul subplotului N1, pacienții cu studii liceale, școală profesională și studii superioare au o evoluție mai bună decât cei cu alte categorii de studii. S-a constatat că pacienții celor trei nivele de instruire menționate sunt mai numeroși în mediul urban, iar rezultatele obținute pot fi corelate cu implicarea lor în activități stimulative intelectual, accesul la informație și un nivel economic mai ridicat. Se evidențiază o pantă ascendentă la evaluarea intermediară, la un an de la inițierea terapiei, la studiile gimnaziale și școală profesională. În subplotul N2, pacienții cu școală profesională și studii superioare obțin scoruri mai bune la testarea MMSE, iar pacienții cu studii gimnaziale au prezentat rezultate mai slabe la testarea memoriei și un declin cognitiv asemănător celorlalte nivele de instruire. Comparând valorile medii ale scorului MMSE în funcție de nivelul educațional, am constatat diferențe înalt semnificative între diversele categorii, la toate momentele de evaluare.

Am identificat o diferență semnificativă între repartițiile în funcție de starea civilă ale subloturilor N1 și N2. Pacienții din sublotul N1 sunt într-o măsură mai mare căsătoriți (60,48% în N1, față de 49,56% în N2), în timp ce pacienții din N2 sunt în măsură mai mare văduvi (48,68% în N2, față de 33,73% în N1). Persoanele necăsătorite sau văduve sunt expuse unui risc crescut de a dezvolta o demență, odată cu înaintarea în vârstă (11, 12). În lotul nostru, statutul de văduv se asociază semnificativ atât cu instalarea precoce a demenței, cât și cu evoluția defavorabilă a deficitului cognitiv. Pentru ambele subloturi, remarcăm faptul că pacienții căsătoriți și cei divorțați/necăsătoriți au obținut scoruri MMSE mai bune la toate cele trei evaluări. Am identificat diferențe înalt semnificative între scorurile medii la evaluarea inițială și cea finală, precum și diferențe înalt semnificative între scorul MMSE mediu calculat la aceeași categorie de pacienți.

Pentru ambele subloturi studiate, se constată că pacienții din mediul urban înregistrează scoruri MMSE mai mari la toate cele trei evaluări, ceea ce se explică printr-un nivel educațional mai ridicat, un statut economic mai crescut, o informare mai bună asupra bolii, depistare precoce și accesibilitate superioară la serviciile medicale. Prin compararea scorurilor medii obținute la cele trei evaluări, am remarcat diferențe înalt semnificative între mediile de rezidență, la toate momentele de evaluare. Se evidențiază valori semnificativ mai scăzute între evaluările la un an și cea finală, în funcție de mediul de rezidență.

Am demonstrat existența unor diferențe înalt semnificative între valorile medii ale MMSE înregistrate la pacienții sublotului N1, cu comorbidități psihiatrice: diferențele se regăsesc între scorurile înregistrate pentru pacienții cu tulburare depresivă și cei cu tulburare organică de personalitate, care au obținut scoruri MMSE mai bune, comparativ cu pacienții diagnosticați cu tulburare delirantă, la cele trei momente ale evaluării.

Se constată că peste trei sferturi dintre pacienții întregului lot de studiu sunt diagnosticați cu demență Alzheimer. La evaluarea inițială, o pondere de 48,57% se încadrează în stadiul mediu al bolii, la celelalte două evaluări menținându-se valori crescute ale ponderilor stadiului mediu (scor MMSE = 20-10), prin migrarea în sens negativ a pacienților din stadiul ușor.

Dacă la evaluarea inițială doar o pondere de 7,86% dintre pacienți se încadrau în stadiul sever al bolii, la evaluarea intermediară, numărul acestora se dublează, iar la evaluarea finală se triplează, ceea ce demonstrează evoluția progredientă a bolii în timp, deși pacienții sunt sub terapie procognitivă. Pacienții cu demență mixtă (21,07%) au aceeași evoluție stadială. Se observă o medie mai mare a scorurilor MMSE, semnificativă statistic, la pacienții cu demență Alzheimer, față de cei cu diagnosticul de demență mixtă, la toate cele 3 evaluări.

Se remarcă diferențe înalt semnificative între scorurile medii MMSE și categoriile de tratament procognitiv, la ambele subloturi. Remarcăm că pacienții care necesită memantină sau asocieri antidementiale au un scor MMSE mai mic încă de la evaluarea inițială și o evoluție mai proastă, în ansamblu. Am constatat, pentru fiecare terapie, diferențe semnificative între toate cele trei evaluări, mai evidente pentru cei care au tratament cu memantină sau asocieri. Pentru sublotul N2 am evidențiat diferențe semnificative între toate cele 3 evaluări, cu excepția celor tratați cu galantamină, unde nu au existat diferențe decât între prima și ultima evaluare.

CAPITOLUL V. CONCLUZII

1. Prevalența demenței, înregistrată în 2012, în județul Dolj, este de 0,26%, cu tendință crescătoare, cu predominanța semnificativă a femeilor – 59,74%.
2. În lotul studiat, reprezentativ statistic, femeile reprezintă 58,57%, pacienții cu vârsta peste 60 de ani – 82,68%, iar ponderea maximă aparține grupei 70-79 ani – 41,07%.
3. Prezența comorbidităților psihiatrice – 57,50%, se asociază cu precocitatea debutului clinic, 26,81% dintre pacienții cu comorbidități psihiatrice au fost înregistrați înainte de 60 de ani, față de numai 3,51% dintre cei fără comorbidități. De asemenea, prezența comorbidităților psihiatrice se asociază cu o rată redusă de supraviețuire, numai 10,54% peste 80 de ani, față de 30,26%.
4. Dacă nivelul educațional nu s-a corelat semnificativ cu prezența bolii, statusul de văduv reprezintă 39,82% din lot, asociat semnificativ cu prezența bolii. Diferențele înregistrate după mediul de rezidență, deși semnificative statistic, nu pot fi interpretate ca atare, datorită adresabilității și accesibilității foarte diferite, atât din punct de vedere cultural, cât și datorită deficiențelor reale ale asistenței psihiatrice în acoperirea teritoriului.
5. Demența Alzheimer reprezintă 78,93%, având o pondere semnificativ superioară, indiferent de sex, vârstă, status educațional sau marital, comorbidități psihiatrice, suport social (majoritatea covârșitoare a pacienților – 92,86%, beneficiază de suport familial).
6. Tratamentul procognitiv s-a bazat pe monoterapie (IchE – 63,75%, memantină – 13,57%) sau asocieri (IchE cu memantină) – 22,68%, în timp ce tratamentul asociat a fost net dominat de antidepresive – 41,96%, trofice cerebrale – 40,18% și antipsihotice – 38,21%, urmate de sedative – 21,43%, fiind adresat în special, semnificativ, comorbidităților.
7. Scorul mediu MMSE pentru întreg lotul la cele trei evaluări a fost $16,88 \pm 4,98$, respectiv $15,17 \pm 5,58$ și $14,24 \pm 5,46$, încadrându-se în stadiul mediu de evoluție a demenței.
8. Accentuarea deficitului cognitiv nu prezintă diferență semnificativă între sexe, dar se asociază semnificativ cu vârsta peste 70 ani.
9. Evoluția defavorabilă a deficitului cognitiv se asociază semnificativ cu statutul de văduv și invers, cu statutul de căsătorit sau necăsătorit.
10. Stadiul sever al demenței a avut o pondere ascendentă, de la 10,54% la evaluarea inițială, 20,54% la evaluarea intermediară și 28,04% la evaluarea finală, în timp ce stadiul ușor a scăzut de la 26,43% la, respectiv, 18, 57% și 15,18%; diferențele sunt semnificativ statistic.
11. Nu se poate stabili o relație între nivelul educațional și evoluția declinului cognitiv, deși sunt diferențe semnificative în favoarea celor cu studii superioare, școală profesională sau liceu, față de cei cu studii gimnaziale sau școală postliceală.
12. Evoluția pacienților cu demență Alzheimer a fost înalt semnificativ superioară celor cu demență mixtă, atât la evaluarea intermediară, cât și la cea finală.
13. Precocitatea tratamentului s-a asociat semnificativ cu evoluția mai bună: lotul cu comorbidități psihiatrice – 34,94% cu formă ușoară la prima evaluare și scor mediu 18,20, iar lotul fără comorbidități psihiatrice – 14,04% cu formă ușoară la prima evaluare și scor mediu de 14,96. La evaluarea finală, 20,48% erau în stadiu sever, cu scor mediu de 15,45, față de 39,04% și respectiv 12,48.

Factorii pozitivi asociați semnificativ cu evoluția deficitului cognitiv au fost: statutul de căsătorit, demența Alzheimer și precocitatea tratamentului, iar factorii negativi au fost înaintarea în vârstă, statutul de văduv și demența mixtă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *World Alzheimer Report 2013*, Journey of Caring, Analysis of long-term care for dementia, <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2013>;
2. *ICD-10 - International Classification of Diseases*, 10th Revision, 1994;
3. Alzheimer Europe (2008), *Dementia in Europe. Year book 2008*;
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000;
5. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., Mini-Mental State, A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.*, Nov1975; 12 (3): 189-98;
6. *Ghid de diagnostic și tratament în demențe*, sub redacția: Băjenaru O, Popescu B.O, Tudose Cătălina, 2009, revizuit 2013;
7. United Nations „*World Population Aging, 2007*” published department of economic and social Affairs Population Division, New York, 2007, Dependency ratio Romania, 2005-2010-2025-2030-2050;
8. Jacobs D., Sano M., Marder K. et al. Age at onset of Alzheimer’s disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of cognitive decline. *J. Neurol*, (1994), 44, 1215-1220;
9. Evans D.A., Funkenstein H., Albert M.S. et al. Prevalence of Alzheimer’s Disease in a community population of older persons. *JAMA*, (1989), 262: 2551-2556;
10. Rocca W.A., Bonaiuto S., Lippi A., et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer’s disease and other demeting disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*, (1990), 40: 626-631;
11. Helmer C., Damon D., Letenneur L. et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology* 1999;53:1953-1958;
12. Van Gelder B.M., Tijhuis M., Kalmijn S., et al. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE study. *JGerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2006;61: 213-219).