

# EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU GALANTAMINĂ COMBINAT CU INTERVENȚIA PSIHOLOGICĂ ÎN REDUCEREA SEVERITĂȚII TULBURĂRILOR DE COMPORTAMENT ȘI CONSERVAREA FUNCȚIEI COGNITIVE LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU DEMENTĂ

Studiu de tip analitic, terapeutic, experimental controlat

LEȚITIA VLĂDUȚIU<sup>1</sup>, FELICIA IFTENE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Recuperare și Reabilitare Neuropsihiatrică pentru Adulți cu Alzheimer, Beclean, Bistrița-Năsăud

<sup>2</sup>Disciplina de Psihiatrie Pediatrică, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

## Rezumat

*Studiul prezent și-a propus să testeze eficacitatea tratamentului cu Galantamină, combinat cu intervenția psihologică, în reducerea severității tulburărilor de comportament și conservarea funcției cognitive la 90 de pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 55 și peste 86 de ani, diagnosticați cu diferite forme de demență. Acest studiu de tip analitic, terapeutic, experimental controlat, a fost aplicat prin eșantionare pe trei loturi, a câte 30 de pacienți cu demență, instituționalizați. Lotul 1 a fost tratat prin proceduri standard de îngrijire, lotul 2 a fost tratat cu Galantamină, iar lotul 3 a fost format din pacienți tratați cu Galantamină și intervenție psihologică. S-a demonstrat eficiența tratamentului cu Galantamină în încetinirea declinului cognitiv la pacienții cu demență, precum și o reducere semnificativă a severității tulburărilor de comportament, mai ales dacă tratamentul cu Galantamină este însoțit de intervenție psihologică.*

**Cuvinte cheie:** demență, Galantamină, intervenție psihologică.

## EFFICACY OF GALANTAMINE COMBINED WITH PSYCHOTHERAPY INTERVENTION IN REDUCING BEHAVIOURAL SYMPTOMS AND PRESERVING COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Analitical, therapeutical, experimental –controlled study

### Abstract

*The objective of the present study was to determine the efficacy of Galantamine treatment combined with psychotherapy intervention in reducing severity of behavioural symptoms and preserving the cognition in 90 patients, aged between 55 and over 86, both sexes, diagnosed with different forms of dementia. This analitical, therapeutical, experimental-controlled study was applied randomly in 3 groups, each group with 30 institutionalized dementia patients. Group 1 received standard care, group 2 received Galantamine and group 3 received Galantamine and psychotherapy. Galantamine therapy demonstrated slowing in cognitive decline of dementia patients and a significant reduction of behavioural disturbances, the magnitude of the effect is bigger when Galantamine treatment is accompanied by psychological intervention.*

**Keywords:** dementia, Galantamine, psychotherapy intervention.

Articol intrat la redacție în data de: 06.10.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 23.02.2011

Acceptat în data de: 09.03.2011

Adresa pentru corespondență: letitiavladutiu@yahoo.com

### Introducere

Tratamentul demențelor cuprinde: terapia farmacologică și non-farmacologică [1]. Ținta terapiei farmacologice în demență este mecanismul patogenic ce duce la insuficiența neuro-transmițătorilor, la formarea plăcii amiloide și a depozitelor neuro-fibrilare [1,2,3]. Terapia farmacologică vizează atât simptomele cognitive, cât și pe cele non-cognitive [1,2,3]. De obicei, tratamentul farmacologic al simptomelor cognitive, în funcție de prezența sau nu a simptomelor psihotice, depresie, epilepsie, Parkinson etc., cuprinde: antipsihotice, antidepresive, anticonvulsivante, antiparkinsoniene, benzodiazepine, beta blocați adrenergici, inhibitori de acetilcolinesterază, memantine, hipnotice etc. Până acum în grupa inhibitorilor de acetilcolinesterază există cinci medicamente aprobate de Food and Drug Administration (FDA) pentru tratamentul demenței, în special al bolii Alzheimer, dar și a demențelor de alte etiologii (boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, demență vasculară, demență în boala Parkinson, demență la pacienții cu epilepsie, demență senilă) [4,1,5,2,6,7]. Numai patru dintre ele sunt utilizate cu regularitate: Donepezilul (Aricept), Galantamina (Reminyl), Rivastigmină (Exelon), Memantina (Ebixa). Donepezilul și Galantamina sunt inhibitori specifici și rapid reversibili ai AchE, Exelon-ul este un inhibitor lent reversibil de AchE, Memantina este un antagonist al receptorilor neuronali la NMDA (N-metil-D-aspartat) [2]. Galantamina acționează printr-un mecanism dual, fiind modulator alosteric al receptorilor nicotinici și inhibitor de acetilcolinesterază. Prin acest mecanism medicamentul întârzie declinul cognitiv la pacienții cu demență. De asemenea, Galantamina menține abilitățile funcționale ale pacienților mai mult de un an, în comparație cu Donepezilul [4,5,6,7]. Tratamentul medicamentos al simptomelor non-cognitive se recomandă numai în situațiile în care abordările non-farmacologice nu sunt posibile sau nu au fost eficiente [1].

Din terapia non-farmacologică face parte și terapia cognitiv-comportamentală [8,9,1], pe lângă îngrijirea paliativă [10,11], meloterapia [12], modificarea ambianței de acomodare [10] etc. Terapia cognitiv-comportamentală, cu toate procedurile de intervenție poate viza, simultan sau separat, palierul cognitiv, comportamental și/sau psihofiziologic/biologic [8]. La nivelul palierului cognitiv terapia cognitiv comportamentală vizează modificarea cognițiilor disfuncționale/iraționale; la nivelul palierului comportamental aceasta vizează modificarea comportamentelor dezadaptative, iar la nivelul palierului psihofiziologic/biologic modificări biologice prin tehnici de psihoterapie (ex. de relaxare) și medicale. Efectele modificărilor la nivel cognitiv, comportamental și psihofiziologic/biologic se reflectă subiectiv în schimbări la nivel afectiv-emoțional [8].

### Material și metodă

#### Pacienți

În studiu au fost incluși 90 de pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 55 și peste 86 de ani, diagnosticați cu demență de tip Alzheimer (cu debut precoce și cu debut tardiv), senilă, mixtă (vasculară-Alzheimer, senilă-Alzheimer, Alzheimer-Parkinson, demență-epilepsie) și de altă etiologie (criteriile ICD-10, DSM-IV-TR™) stadializată între ușor, moderat, moderat/severă și severă, în funcție de scorurile MMSE cuprinse între 0 și 25. Pacienții incluși în acest studiu aveau contact zilnic cu îngrijitori și terapeuți ce au fost de acord să contribuie la efectuarea evaluărilor de studiu.

#### Criterii de includere a subiecților în studiu:

1. existența diagnosticului de demență, precum și consemnarea eventualelor comorbidități, pentru pacienții luați în studiu;
2. pentru toți subiecții s-a obținut acceptul scris al reprezentantului legal, pentru a fi incluși în lotul de studiu;
3. acest studiu a primit aprobarea Comisiei de etică a Universității de Medicină și Farmacie, „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca și a fost condus în acord cu regulile de bună practică clinică.

#### Criterii de excludere a subiecților din studiu:

1. exprimarea refuzului de a fi subiecții studiului (personal sau prin reprezentantul legal);
2. invalidarea diagnosticului;
3. sensibilitatea farmacologică exagerată sau hipersensibilitatea la galantamină;
4. istoric de abuz de medicamente, boală cardiovasculară severă și instabilă;
5. alte tulburări mintale și comportamentale (psihoze, tulburări afective etc.).

#### Criterii de retragere a subiecților din studiu:

Subiecții au avut posibilitatea de a se retrage din studiu în orice moment. Nu s-a întâmplat acest lucru. În cazul decesului unui subiect s-a specificat perioada în care a fost în studiu, precum și lotul în care a fost inclus (fiind posibilă analiza calitativă a datelor obținute pentru perioada în care a fost în studiu).

### Design-ul studiului

Acest studiu de tip analitic, terapeutic, experimental controlat s-a aplicat prin eșantionare pe trei loturi de pacienți cu demență, instituționalizați în cadrul Centrului de Recuperare și Reabilitare Neuropsihiatrică pentru Adulți cu Alzheimer, Beclean, județul Bistrița Năsăud. Fiecare dintre cele trei loturi a cuprins un număr de 30 de subiecți stabiliți pornind de la o listă ordonată alfabetic. Subiecții au fost selectați randomizat dintr-un total de 120 de pacienți care au satisfăcut criteriile de includere în studiu. În primul lot (de control-îngrijire standard) au intrat subiecții prin numărare din patru în patru, începând cu primul din listă (1,5,9,...). În lotul doi (experimental 1 – tratament cu Galantamină), cu același pas de eșantionare, au intrat

subiecți prin numărare de la al doilea din listă (2,6,10,...). În lotul trei (experimental 2 – tratament cu Galantamină combinat cu intervenție psihologică) au intrat subiecți prin numărare de la al treilea din listă (3,7,11). Ceilalți 30 de pacienți rămași au făcut obiectul altui studiu.

Durata studiului a fost de un an și jumătate, măsurătorile efectuându-se la interval de 6 luni, respectiv: măsurătoarea inițială în noiembrie 2008, a doua în mai 2009, a treia în noiembrie 2009 și cea finală în mai 2010.

În funcție de modalitatea și durata culegerii datelor, studiul a fost de tip longitudinal, vizându-se în mod prospectiv schimbările produse de intervenții. Medicația de studiu (Galantamina), a fost administrată pacienților cu demență de două ori pe zi, în timpul meselor de dimineață și seară, în doze crescânde, la interval de o lună, timp de un an și jumătate. Intervenția psihologică și îngrijirea standard s-au aplicat pentru aceeași perioadă de timp.

#### **Culegerea datelor:**

Datele au fost culese prin intermediul chestionarelor completate de medicul specialist psihiatru și psiholog. S-au folosit pentru stabilirea nivelului disfuncției cognitive la pacienții cu demență studiată, examenul psihiatric și MMSE (Mini Mental State Examination) - Scala de evaluare a stării mentale - [13] care este încă cel mai utilizat instrument standardizat de screening al demenței. Tulburările de comportament au fost monitorizate pe grade de severitate (fără tulburări de comportament, rare, periodice sau permanente) [3]. Informațiile privitoare la identitatea subiecților incluși în studiu sunt păstrate strict confidențial.

**Planul de analiză a datelor:** Datele înregistrate au fost incluse într-o bază de date. S-au calculat punctajele corespunzătoare fiecărei scale clinice aplicate subiecților, la fiecare dintre măsurători. Am optat pentru o strategie inferențială de validare a rezultatelor prin calculul scorului *t* pentru eșantioane perechi (utilizând programul SPSS), separat, pentru fiecare lot în parte.

**Lotul 1** – pacienții supuși tratamentului standard de îngrijire.

În lotul unu au fost luați în studiu 30 de subiecți în momentul inițial (adică noiembrie 2008), din care, pe parcurs, au ieșit prin deces patru subiecți (femei), unul în luna ianuarie 2009, al doilea în luna februarie 2009, al treilea în luna septembrie 2009 și al patrulea în ianuarie 2010. Datele lor au fost înregistrate până în momentul ieșirii din lot, ele vor fi păstrate și, eventual, analizate calitativ, nefiind cuprinse în baza de date. Lotul studiat în baza de date la momentul final a fost de 26 de subiecți. Din totalul  $N=26$ , 15 subiecți sunt femei, 11 bărbați, vârsta medie fiind de 75,07. Fiind pe diferite stadii, de la forme ușoare, moderate, până la severe, am aplicat metode diferențiate, începând de la a fi încurajați și ajutați în a-și menține ritmurile activităților zilnice, până la asigurarea de către terapeuți și îngrijitori a tuturor activităților pentru

confortul beneficiarului [11].

**Lotul doi** – pacienții supuși tratamentului cu Galantamină

În lotul doi au fost luați în studiu 30 de subiecți în momentul inițial (adică noiembrie 2008), din care, pe parcurs, au ieșit prin deces trei subiecți (femei), în luna noiembrie 2009, în lunile martie și aprilie 2010. Datele lor au fost înregistrate până în momentul ieșirii din lot, ele vor fi păstrate și eventual analizate calitativ, nefiind cuprinse în baza de date. Lotul studiat în baza de date la momentul final a fost de 27 de subiecți. Din totalul  $N=27$ , 17 subiecți sunt femei, 10 bărbați, vârsta medie fiind de 74,79. Medicația de studiu (Galantamina) a fost eliberată pentru pacienții cu demență care au primit tratament de două ori pe zi, în timpul meselor de dimineață și seară, în doze crescânde, începând de la 8 mg până la 24 mg pe zi. Studiile clinice [7,10,19] (incidența  $\geq 5\%$ ) precizează că majoritatea efectelor adverse care apar sunt la titrarea dozelor. În lotul nostru de studiu nu am avut așa ceva.

**Lotul trei** – pacienții supuși tratamentului cu Galantamină și intervenție psihologică.

În lotul trei au fost luați în studiu 30 de subiecți în momentul inițial (adică noiembrie 2008), din care, pe parcurs, au ieșit prin deces 2 subiecți (bărbați), unul în luna martie 2010 și unul în aprilie 2010. Lotul studiat în baza de date la momentul final a fost de 28 de subiecți. Din totalul  $N=28$ , 23 subiecți sunt femei, 5 bărbați, vârsta medie fiind de 75,60. Acest lot a fost constituit din raționamente experimentale, în sensul că, pe lângă îngrijirea paleativă și medicație, ar fi nevoie de intervenție psihologică prin psihoterapia cognitiv comportamentală [1] pentru întârzierea declinului cognitiv și reducerea severității tulburărilor de comportament. Pentru diminuarea severității tulburărilor de comportament au fost folosite metode individualizate de reducere și de stingere a comportamentului indezirabil: stingerea, sațietatea, schimbarea stimulilor, întărirea pozitivă cu promovarea unui comportament alternativ și trainingul autocontrolului.

#### **Rezultate descriptive ale eșantionului**

Distribuția subiecților pe sexe în eșantionul general a fost de: 67,9% femei, 32,1% bărbați. Vârsta subiecților din eșantionul general pe intervale prestabilite: sub 65 de ani 12,3%, între 66 și 75 de ani 34,6%, între 76 și 85 de ani 45,7%, iar peste 86 de ani 7,4%.

În privința distribuției în loturile de cercetare, procentajul a fost următorul: lotul cu îngrijire standard 32,1%, lotul supus tratamentului cu Galantamină 33,3%, lotul supus tratamentului cu Galantamină și intervenție psihologică 34,6%.

În ceea ce privește diagnosticul actual, procentajul a fost următorul: demența Alzheimer cu debut precoce 11,1%, demența Alzheimer cu debut tardiv 22,2%, demența senilă 24,7%, demență mixtă 37,0%, demență de altă etiologie 4,9%.

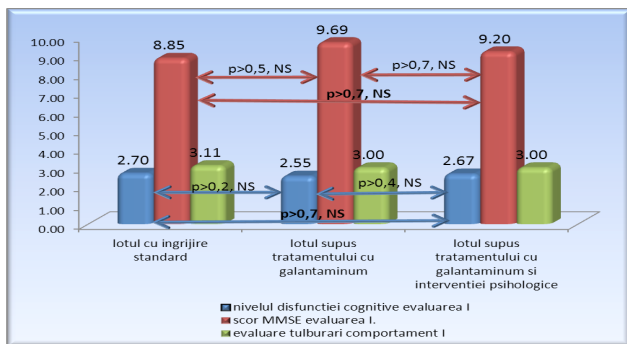
Procentajul celor supuși tratamentului farmacologic a fost următorul: tratament cu Galantamină 66,7%, alt tratament (Donepezil, Memantina, Rivastigmina) 8,6%, nu au tratament 24,7%.

În funcție de debutul bolii, repartitia a fost următoarea: demență cu debut precoce 16,0%, demență cu debut tardiv 84,0%.

În ceea ce privește vârsta luării în evidență, procentajul a fost următorul: sub 65 de ani 16,0%, între 66 și 75 de ani 55,6%, între 76 și 85 de ani 27,2% și peste 86 de ani 1,2%.

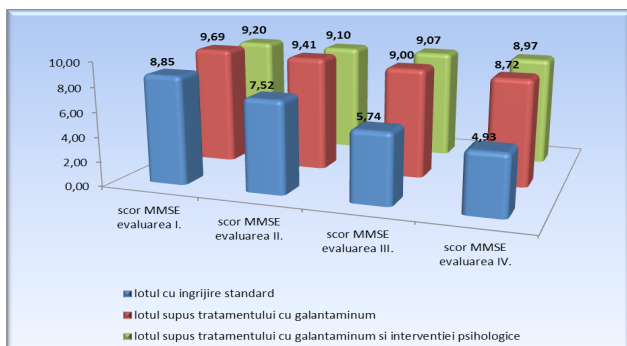
Frecvența comorbidităților a fost: absente 32,1%, prezente 67,9%.

Evaluarea inițială a severității simptomelor cognitive și comportamentale este evidențiată în graficul de mai jos:



Analiza diferențelor dintre loturile selectate randomizat sub aspectul severității simptomelor cognitive și comportamentale a evidențiat că nu există diferențe semnificative între loturi, bazându-ne pe testul diferențelor dintre medii pentru eșantioane independente. Observăm că toate diferențele testate au un indice  $p>0,2$ , în condițiile în care pragul critic de semnificație acceptat este de  $p\leq 0,05$ . Prin urmare, putem spune că la evaluarea inițială nu au existat diferențe semnificative între loturi, astfel încât acestea să influențeze semnificativ concluziile (determinând erori de interpretare a rezultatelor).

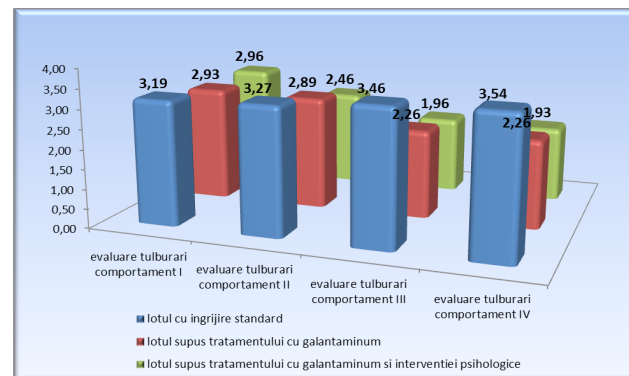
Evaluarea declinului cognitiv s-a pus în evidență prin următoarele măsurători:



În graficul de mai sus sunt reprezentate patru valori

ale scorurilor MMSE măsurate pe loturi, în patru momente succesive și anume evaluarea I (în noiembrie 2008), evaluarea II la șase luni, evaluarea III la un an și evaluarea IV la un an și jumătate. Se poate observa un declin mai semnificativ al scorurilor MMSE la lotul unu ( $p<0,001$ ), mai puțin evident la lotul doi ( $p<0,002$ ) și minor în cazul lotului trei ( $p>0,3$ ).

Evaluarea tulburărilor de comportament este ilustrată în graficul de mai jos:



În graficul de mai sus sunt reprezentate patru etape de evaluare a severității tulburărilor de comportament, diferențiat pe cele trei loturi, în patru momente succesive și anume: evaluarea I (în noiembrie 2008), evaluarea II la șase luni, evaluarea III la un an și evaluarea IV la un an și jumătate. Se poate observa că, în cazul lotului trei (tratament cu Galantamină și intervenție psihologică), scade severitatea tulburărilor de comportament mult mai evident decât în cazul lotului doi (tratament cu Galantamină), în timp ce în cazul îngrijirii paliative se înregistrează o ușoară creștere a intensității tulburărilor de comportament. Testele statistice ne relevă diferențe semnificative în toate situațiile: în cazul lotului 1 (cu îngrijire standard)  $p<0,02$ ; în cazul lotului experimental 1 (tratament cu galantamină)  $p<0,001$ , în cazul lotului experimental 2 (tratament cu Galantamină + psihoterapie)  $p<0,001$ . Menționăm totuși faptul că diferențele dintre medii sunt mai consistente în cazul terapiei combinate Galantamină-psihoterapie.

## Discuții

În studiul de față s-a demonstrat eficiența tratamentului cu Galantamină în încetinirea declinului cognitiv la pacienții cu demență, precum și o reducere semnificativă a severității tulburărilor de comportament, mai ales dacă tratamentul cu Galantamină este însoțit de intervenție psihologică. Se decelează superioritatea semnificativă a eficienței tratamentului cu Galantamină asupra abilităților cognitive ale pacienților investigați, comparativ cu tratamentul cu Donepezil [7], dar și sub aspectul reducerii severității tulburărilor de comportament: agresivitatea fizică/verbală față de ceilalți beneficiari și personalul de îngrijire [14]. De asemenea, s-a constatat întârzierea declinului cognitiv cu cel puțin 12 luni [15], prin menținerea abilității



funcționale a pacienților timp de un an [16,17,18].

Eficiența tratamentului cu Galantamină în boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară [6], demența la pacienții cu boala Parkinson [5], demența la pacienții cu epilepsie [4], demența senilă, precum și observația că tratamentul cu Donepezil (Ariceptul) și Memantina (Ebixa) nu a determinat ameliorări sub aspectul severității tulburărilor de comportament, toate acestea m-au făcut să decid pentru tratamentul cu Galantamină.

### Concluzii

Rezultatele acestui studiu demonstrează nevoia de îmbunătățire a calității actului de îngrijire și intervenție pentru pacienții cu demență, instituționalizați. S-a încercat punerea în evidență a respondenței la tratamentul cu Galantamină și/sau intervenția psihologică. Alături de tendința de conservare a abilităților cognitive s-au validat ambele ipoteze de cercetare: prima ipoteză, conform căreia administrarea tratamentului cu Galantamină are ca efect reducerea severității tulburărilor de comportament la pacienții diagnosticați cu demență și a doua ipoteză de cercetare, conform căreia tratamentul combinat farmacologic-psihoterapeutic reduce mai evident severitatea tulburărilor de comportament la pacienții diagnosticați cu demență.

### Bibliografie

1. Kaplan –Saddock (2005)- Comprehensive Textbook of psychiatry, eighth edition on CD
2. Mureșanu D.F., Buia M.R., Pinteș D., Stan A.D., (2007) Tratamentul farmacologic al bolii Alzheimer, Clinica de Neurologie „Ion Minea” Cluj Napoca, Revista Română de Neurologie-Vol.VI, Nr.1, 2007
3. Predescu V.,(1998), Psihiatrie, Ed. Medicală, București 1998
4. Griffith Randal H., Martin Roz, Andrews Stephanie, Paige LeBron A., Ware Jance, Faught Edward, Weltz Timothy,(2008), The safety and tolerability of galantamine in patients with epilepsy and memory difficulties, Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA
5. Livitenko I.V., Odina M.M., Mogilnaya, V. I., Emelin A. Yu., (2008), Efficacy and safety of Galantamine for dementia in Patients with Parkinson’s Disease, Department of Nervous Diseases, Military Medical academy, St Petersburg, Neuroscience and Behavioural Psychology, Vol. 38, Nr. 9.
6. Timo E., Serge G., Roger B., Kurz. A., Hammond G., Scwalen S., Young Zhu, Brashear R., (2008) Galantamine treatment in Alzheimer’s disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6), Journal of Psychopharmacology 1-8, Sage Publications, Los Angeles, London, New Delhi, Singapore.
7. Wilcock G., Howe I., Coles H., Lilienfeld S., Truyen L., Zhu Y., Bullock I. and Members of the Gal-GBR-2 Study Group, (2003), A long-term comparison of Galantamine and Donepezil in the treatment of Alzheimer’s disease, Drugs aging 2003; 20 (10): 777-789.
8. David D., (2006), Tratat de psihoterapii cognitiv-comportamentale, Ed. Polirom, București
9. DSM IV-TR(2000) Editura Asociația Psihiatrilor Liberi din România
10. Lichtenberg P.A., Murman D.L. Mellow A.M., (2002), Handbook of dementia, psychological, neurological and psychiatric perspectives, Wiley and Sons INC,
11. National Institute for Health and Clinical Excellence, (2006), Quick reference Guide, Dementia, Supporting people with dementia and their carers in health and social care, SCIE, UK
12. Wall M., Duffy A., (2010), The effects of music therapy for older people with dementia, St. Vincent’s Hospital, Athy, Co Kildare, Ireland, Br J Nurse, 2010 Jan 28-Feb 10; 19(2):108-13.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. Journal of psychiatric research 12 (3): 189–98.
14. Tariot A. et al.(2000), A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD, Neurology, 2000; 54:2269-2276
15. Raskind M.A., Truzen L, Lilienfeld S., (2002) Galantamine is safe and effective during long-term therapy in patients with Alzheimer disease, 12th Annual Meeting of American neurological Association(ANA); New York, October 13-16, 2002
16. Feldman H., Sauter A., Donald A., Gelinas I., Gauthier S., Torfs K., Parys W., Mehnert A., (2001), The disability assesment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease, Alzheimer disease and associated disorders 15(2), p.89-95, 2001
17. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T., Ding C., Galantamine in Alzheimer’s disease- a 6 month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension, Neurology 2000;54:2261-2268
18. Torfs K., Feldman H.,(2000) on behalf of the Sabeluloze Study Groups: a 12-month decline in cognitive and daily function in patients with mild-to-moderate Alzheimer’s disease: two randomized, placebo-controlled studies. Poster presented at World Alzheimer Congress, Washington, DC, Usa, July 9-13, 2000