



# NOUȚĂȚI FARMACOLOGICE ÎN TULBURĂRILE COGNITIVE

**Dr. Maria Aurica Nicoara–medic  
rezident an III**

- Tulburarile cognitive sunt caracterizate prin modificari ale structurii si functiei cerebrale care produc afectarea invatarii, orientarii, judecatii, memoriei si capacitatii intelectuale.
- Datorita impactului negativ asupra calitatii vietii pacientului si familiei acestuia, consideram necesara evaluarea corecta si timpurie a pacientului.
- La nivel mondial, studiile de lunga durata au relevat ca mai mult de 20% dintre pacientii de 65 si peste sufera de o tulburare cognitiva usoara.



- Tulburările cognitive pot fi atribuite diferitelor patologii psihiatrice si neurologice,dintre care cea mai frecventa este dementa in boala Alzheimer.
  
- Evaluarea deteriorarii cognitive:
  - a)Metoda psihometrica(MMSE,ADAS –cog)
  - b)Pe baza interviului si a observatiei



## *DE CE SA ACORDAM O ATENTIE CRESCUTA TULBURARILOR COGNITIVE?*

- Costul serviciilor medicale pentru persoanele de 65 de ani sau peste, diagnosticate cu Alzheimer sau alta forma de demență sunt de noua ori mai mari decat alti beneficiari de aceeași varsta. (Organizația Mondială a Sănătății, 2016)
- Studiile arată că o parte din persoanele cu tulburare cognitivă ușoară rămân stabile cognitiv sau redobândesc starea de normalitate, dar o mare parte progresează spre demență în următorii 5 ani, de aceea tulburarea cognitivă ușoară poate fi considerată un factor de risc pentru demență.



# *TERAPIA FARMACOLOGICA*

## Nootropele/Activatoare ale metabolismului cerebral

- Conceptul de *nootrop* a fost introdus de către doctorul Corneliu E. Giulea in anul 1972, prin juxtapunerea cuvintelor grecești *noos* (spirit, minte) și *trope* (către).
- **PIRACETAM** primul neurotrop, 1964



# Classification of nootropics

- ❖ **RACETAM(piracetam,oxiacetam)** -piracetam is first nootropic agent discovered
- ❖ **Choline (Acetylcholine Precursors)-(lecithin)**
- ❖ **Acetyl cholinesterase Inhibitors (Over-The-Counter)**
  - a) Huperzine A
- ❖ **Ampakines(aniracetam)**
- ❖ **Herbal**
  - Bacopa Monneri
  - Vinpocetine
  - Gingko biloba
  - Rhodiola rosea
  - Mucuna pruriens – precursor to dopamine
  - Gotu Kola
- ❖ **Other Nootropics**
  - Sulbutiamine(vitamin b1 derivative)
  - Pyritinol
  - Citicholine
  - L-theanine
  - Picamilon
  - Phenylethylamine (PEA)
  - noopept(peptide)
  - Dihydroergotoxine
  - Piribedil

## *Modulatori ai transmisiei glutamatergice*

**Ampakinele** clasa de compusi care iau numele de la receptorul glutamatergic AMPA pe care actioneaza.

- Datorită rolului său în plasticitatea sinaptica glutamatul este implicat în funcții cognitive, ca învățarea și memorie .
- Forma de plasticitate cunoscuta sub numele de potențare pe termen lung(LTP) are loc la nivelul sinapselor glutamatergice în hipocamp, neocortex, și alte părți ale creierului.
- In plus, glutamat joacă un rol important în reglarea conurilor de creștere in timpul dezvoltării creierului așa cum a descris inițial Mark Mattson.



- Glutamatul -neurotransmitator excitator

*Receptori: a) de tip excitator - ionotropici, postsinaptic*

**AMPA** (*alfa amino hidroxi metil izoxazol*)-formati din subunitatile GluR1, GluR2, GluR3, GluR4 localizati în cortex, striat, sistem limbic;

**NMDA** (*N metil D aspartat*) sunt alcătuiti din trei subunități proteice: NR1, NR2 și NR3, sunt localizati predominant în hipocamp, având o acțiune efectorie conductanta pentru Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>;

*b) de tip inhibitor –metabotropici, presinaptic  
kainat, mGlu tip I, II, III*





- Ampakinele - substante cu efecte pozitive pe circuitele de memorie si invatare.
- Cresc nivelul de factor neurotrofic cerebral.
- Imbunatatesc comunicarea intre diverse arii cerebrale, prezentand efect de facilitare sinaptica(Lynch 2014).
- Exemple CX (cortex\*) : CX-516 (Ampalex), CX-691 (Farampator)
- Nici o substanta din clasa Ampakinelor nu este momentan aprobata de FDA, dar sunt investigate in tratamentul tulburarilor cognitive din diverse patologii.



- Stadiu actual de cercetare este pe animalele de experienta, dar rezultatele si mecanismele de actiune sunt foarte promitatoare.
- Protejează neuronii împotriva insultelor neurotoxice, in parte, prin mobilizarea de factori de creştere cum ar fi BDNF.
- Riscul posibil asociate administrării de ampakine este cel de excitotoxicitate prin stimulare excesiva a glutamatului. Administrarea in doze terapeutice, precum si utilizarea de compusi mai selectivi, de tipul II precum CX516 ar putea impiedica neurotoxicitatea si in acelasi timp pastra efectele benefice cognitive ale acestei clase de substante.



- Studii preclinice și multiple studii clinice mici au arătat că administrarea cronică a unei ampakine în asociere cu clozapina ameliorează simptomele de tip negativ și cognitiv din schizofrenie.
- Din păcate însă, prima dintre ampakinele studiate, CX-516(Ampalex), în asociere cu clozapina, olanzapina, sau risperidona, nu și-a dovedit eficacitatea în studii largi.
- CX-691(Farampator)-500mg la voluntari tineri sanatosi a avut efecte pozitive pe memoria de scurta durata.
- La momentul prezent se studiaza rolul Ampakinelor in B.Parkinson,diabet,apneea de somn.



## *Modulatori ai transmisiei colinergice*

- **Huperzina A** inhibitor potent, reversibil, selectiv de acetilcolinesteraza (AChE), având un mecanism de acțiune similar cu donepezil, rivastigmina, galantamina.
- De câțiva ani, Huperzina a fost investigată ca un posibil tratament pentru bolile neurodegenerative.
- O meta-analiză din 2013 (Yang G, Wang Y, Beijing, China-1823 pacienți la care s-a monitorizat MMSE la 8, 16 și 24 de săptămâni după administrarea de Huperzina A) a constatat că Huperzina poate fi eficientă în îmbunătățirea funcției cognitive, precum și calitatea vieții pentru persoanele cu boala Alzheimer.

- Rezultatele metaanalizelor in ceea ce priveste eficacitatea Huperzinei A asupra functiilor cognitive arata urmatoarele:
- Multiple studii arata ca huperzina este mai eficienta decat placebo in imbunatatirea performantelor cognitive in dementa, masurate prin scalele MMSE, Wechsler.
- comparata cu un lot fara tratament, lotul care a primit Huperzina A a avut rezultate superioare masurate cu aceleasi scale.
- comparativ cu medicatia standard nu au fost diferente semnificativ statistic (Huperzina A vs Galantamina, Huperzina A vs Donepezil)
- comparativ cu Piracetamul, Huperzina A a prezentat rezultate superioare
- Huperzina A a prezentat efecte superioare in ce priveste ameliorarea activitatilor zilnice, masurate cu chestionarul ADL (Activities of Daily Living scale) comparative cu Piracetam si placebo



## *CONCLUZII*

- Nootropele par a fi foarte promitatoare in ceea ce priveste neuroregenerarea si imbunatatirea cognitiei.
- Efectele secundare observate sunt foarte rare si putin notabile comparativ cu beneficiile aduse.



## *BIBLIOGRAFIE*

- 1. Viata Medicala, Februarie 2012, nr 7(1153)'' MILD COGNITIVE IMPAIRMENT & VASCULAR COGNITIVE IMPAIRMENT, Acad. Constantin Popa
- 2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.
- 3. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu J (2013). "*Huperzine A for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*". *PLoS ONE*. 8 (9): e74916. [doi:10.1371/journal.pone.0074916](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074916). [PMC 3781107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086396/). [PMID 24086396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086396/)
- 4. Qian ZM, Ke Y. Huperzine A: Is it an Effective Disease-Modifying Drug for Alzheimer's Disease? *Front Aging Neurosci*. 2014
- Platt SR (2007). "The role of glutamate in central nervous system health and disease--a review". *Vet. J.* 173 (2): 278–86.



- Revista Română de Psihiatrie, seria a III-a, vol. IX, nr. 1, 2007, Ghiorghe TALĂU si colab. Anomalii glutamatergice în schizofrenie

