

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



***Cercetări privind rezultate neuroreabilitative în
administrarea medicamentului Actovegin® la pacienți cu
AVC ischemic în stadiile subacut/ subcronic***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ONOSE GELU**

**Student-doctorand:
FIRAN I. FLORENTINA CARMEN**

2020

Motto:

”Nimic fără Dumnezeu”...

Dedic această Teză părinților mei, *Teodora* și *Ion*,
aripi de îngeri în văzduhul inimii mele....

Cuprins

Pg.

INTRODUCERE.....	16
I. Partea generală.....	22
Capitolul 1: GENERALITĂȚI. SCURT ISTORIC. DEFINIȚII. TAXONOMIE. FACTORI DE RISC. DATE ACTUALE PRIVIND EPIDEMIOLOGIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL (AVC) LA NIVEL NAȚIONAL ȘI INTERNAȚIONAL. POTENȚIALUL DIZABILIZANT ȘI POVARA BIO-PSIHO-SOCIO-ECONOMICĂ A AVC – IMPORTANȚA PROBLEMEI.....	23
1.1. Generalități.....	23
1.1.1. Scurt istoric.....	23
1.2. Definiții. Taxonomie.....	24
1.2.1. Definiții.....	24
1.2.2. Taxonomie.....	25
1.3. Factorii de risc pentru AVC.....	26
1.3.1. Importanța prevenției primare și secundare în AVC.....	27
1.4. Date actuale privind epidemiologia AVC.....	28
1.4.1. Epidemiologia la nivel național.....	28
1.4.2. Epidemiologia la nivel global/ internațional.....	29
1.5. Potențialul dizabilizant și ”povara” bio-psiho-socio-economică a AVC – importanța problemei.....	31
1.5.1. Contextul internațional al dizabilității.....	31
1.5.2. ”Povara” bio-psiho-socio- economică a AVC.....	31
Capitolul 2: NOȚIUNI DE BAZĂ ȘI ACTUALITĂȚI PRIVIND ELEMENTE DE DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT INTEGRAT (FARMACOLOGIC ȘI FIZIATRIC) ÎN AVC ISCHEMIC.....	33
2.1. Elemente de diagnostic integrat	33
2.1.1. Algoritmul de diagnostic în AVC ischemic.....	33
2.1.2. Diagnosticul clinic al AVC ischemic.....	34
2.1.2.1. Examenul clinic general.....	34
2.1.2.2. Sindroame clinice	34
2.1.2.3. Semne și simptome principale	35
2.1.3. Diagnosticul funcțional în AVC ischemic.....	36
2.1.4. Diagnosticul paraclinic în AVC ischemic.....	37
2.1.4.1. Diagnosticul imagistic.....	37
2.1.4.2. Explorări funcționale în AVC ischemic.....	37
2.1.4.3. Teste biologice sangvine în AVC ischemic.....	38
2.1.5. Diagnosticul evolutiv al AVC ischemic.....	38
2.1.6. Diagnosticul diferențial în AVC ischemic.....	38
2.1.7. Forme particulare de AVC ischemic.....	39
2.2. Elemente de prognostic al AVC ischemic.....	39
2.3. Tratamentul integrat (farmacologic și fiziatric) al AVC ischemic.....	40
2.3.1. Managementul terapeutic în faza supraacută.....	41
2.3.1.1. Tehnici de revascularizare arterială cerebrală farmacologică.....	41
2.3.1.2. Tehnici de revascularizare chirurgicale și minim invazive.....	41
2.3.1.3. Tehnici decompresive chirurgicale.....	42
2.3.1.4. Terapia medicamentoasă suportivă.....	42

2.3.2. Managementul terapeutic în fazele acută și subacută.....	42
2.3.2.1. Tratatamentul farmacologic.....	43
2.3.2.2. Recuperarea prin mijloace kineziologice și fizioterapice.....	43
2.3.2.2.1. Mijloace kineziologice.....	43
2.3.2.2.2. Tehnici de electroterapie și stimulare electrică funcțională.....	44
2.3.2.2.3. Terapia acvatică.....	44
2.3.2.2.4. Ergoterapia.....	45
2.3.2.2.5. Terapia asistiv-recuperatorie robotică și cu alte dispozitive asistive.....	45
2.3.2.3. Terapia cu toxină botulinică.....	45
2.3.2.4. Terapii neuro-restaurative celulare.....	45
2.3.2.5. Tehnici de logopedie.....	45
2.3.3. Managementul terapeutic în faza cronică.....	45
2.3.4. Măsurile de prevenție și tratament ale principalelor sindroame/ disfuncții și complicații ale AVC ischemic.....	46
Capitolul 3: NOȚIUNI DE BAZĂ ȘI ACTUALITĂȚI, ÎN ABORDARE SINTETICĂ, PRIVIND ETIO- PATOGENIA ȘI MORFO-FIZIO-PATOLOGIA AVC ISCHEMIC.....	50
3.1. Date privind etio-patogenia AVC ischemic.....	50
3.1.1. Procesele etio-patogenice din cadrul AVC ischemic.....	50
3.1.2. Clasificarea etio-patogenică a AVC ischemice.....	51
3.1.2.1. AVC ischemic aterotrombotic.....	51
3.1.2.2. AVC ischemic embolic.....	52
3.2. Morfo-fizio-patologia AVC ischemic.....	53
3.2.1. Excitotoxicitatea.....	53
3.2.2. Stressul oxidativ.....	54
3.2.3. Inflamația.....	55
3.2.4. Mecanismele morții celulare.....	56
3.2.5. Glioză reactivă.....	58
Capitolul 4: ELEMENTE DE NEUROBIOLOGIE ȘI REFERITOARE LA ABORDĂRI FARMACOLOGICE ACTUALE ÎN AVC, CU ACCENT PE EXPERIENȚA DIN LITERATURĂ A UTILIZĂRII NEURO- BIO- TROFICULUI – DERIVAT DEPROTEINIZAT DIN SÂNGE DE VIȚEL – (ACTOVEGIN®) ÎN AFECȚIUNI NEUROLOGICE, ÎN PRINCIPAL ÎN TRATAMENTUL AVC ISCHEMIC.....	59
4.1. Noțiuni de neurobiologie în AVC ischemic.....	59
4.2. Conceptul de mecanism multimodal de acțiune și efecte pleiotropice	61
4.3. Demersuri farmacologice neuroprotective în AVC ischemic.....	62
4.4. Hemoderivatul ultrafiltrat din sânge de vițel – Actovegin®, agent farmacologic cu efecte pleiotrope metabolice și neuroprotective.....	64
4.4.1. Compoziție.....	64
4.4.2. Efecte biologice / terapeutice.....	64
4.4.3. Actovegin® în studii clinice internaționale și naționale.....	67
4.4.4. Indicații și contraindicații.....	70
4.4.5. Efecte adverse.....	72
4.4.6. Mod de prezentare.....	72
4.4.7. Produse similare	72
II. Contribuția personală.....	73
Capitolul 5: Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	74
Capitolul 6: Metodologia generală a cercetării.....	77
6.1. Material și metode de cercetare.....	78
6.1.1. Criterii de includere și excludere.....	79
6.1.2. Terapii concomitente permise.....	80
6.1.3. Terapii medicamentoase nepermise.....	81

6.1.4. Evaluarea clinică și funcțională a pacienților.....	81
6.1.5. Evaluarea parametrilor biologici.....	82
6.1.6. Evaluarea profilului de siguranță al medicamentului.....	83
6.1.7. Prezentarea sintetică a parametrilor urmăriți și evaluați în studiu.....	83
6.1.8. Metodologia statistică.....	84
6.2. Panelul exhaustiv de scale funcționale folosite în evaluare.....	86
6.3. Fonduri/ Sponsorizări.....	91
Capitolul 7: STUDIUL I – FUNDAMENTAREA TEORETICĂ, CONCEPTUALĂ ȘI BIBLIOGRAFICĂ A	
ABORDĂRII DOMENIULUI CERCETAT	92
7.1. PARCURGEREA METODOLOGIEI ȘTIINȚIFICE ȘI ADMINISTRATIVE ÎN VEDEREA ÎNREGISTRĂRII LA ANMDM, DE A DESFĂȘURA UN "STUDIU CLINIC OBSERVAȚIONAL NON-INTERVENȚIONAL"	92
7.1.1. Introducere. Ipoteza de lucru. Obiective specifice.....	92
7.1.2. Materiale și metodă.....	92
7.1.3. Rezultate și discuții.....	93
7.2. REALIZAREA UNEI REVISTE SISTEMATICE DE LITERATURĂ PRIVIND EFECTELE ACTOVEGIN® ÎN AVC ISCHEMIC.....	95
7.2.1. Introducere. Ipoteza de lucru. Obiective specifice.....	95
7.2.2. Materiale și metodă.....	95
7.2.3. Rezultate și concluzii.....	99
Capitolul 8: STUDIUL II – ANALIZA EFICIENȚEI ANSAMBLULUI TERAPEUTICO-RECUPERATOR LA LOTUL MARTOR/ DE CONTROL.....	100
8.1. Introducere. Ipoteza de lucru. Obiective specifice.....	100
8.2. Pacienți și metode.....	101
8.3. Rezultate și comentarii.....	102
8.4. Discuții.....	127
8.5. Concluzii.....	128
Capitolul 9: STUDIUL III – CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND REZULTATELE NEUROREABILITATIVE ALE TRATAMENTULUI CU ACTOVEGIN® LA PACIENȚI CU AVC ISCHEMIC ÎN STADIILE SUBACUT/ SUBCRONIC – REZULTATE PRELIMINARII.....	129
9.1. Introducere. Ipoteza de lucru. Obiective specifice.....	129
9.2. Pacienți și metode.....	129
9.3. Rezultate.....	130
9.4. Discuții și concluzii.....	152
Capitolul 10: STUDIUL IV – CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND REZULTATELE NEUROREABILITATIVE ALE TRATAMENTULUI CU ACTOVEGIN® LA PACIENȚI CU AVC ISCHEMIC ÎN STADIILE SUBACUT/ SUBCRONIC – REZULTATE FINALE ALE CERCETĂRII CLINICE DOCTORALE ACTUALIZATE.....	153
10.1. Introducere. Ipoteză de lucru. Obiective	153
10.2. Pacienți și metode.....	153
10.3. Rezultate și comentarii.....	154
10.4. Sumarizare și discuții.....	227
10.5. Concluzii.....	229
Capitolul 11: Concluzii finale. Contribuții personale.....	230
BIBLIOGRAFIE.....	234
MUIȚUMIRI.....	250
ANEXE.....	251

Lista cu lucrări științifice publicate în reviste de specialitate cotate ISI și B+:

A. Articol publicat în revistă cotate ISI (*International Journal of Molecular Science* – factor de impact 2020: **4,556**):

1). **Firan F.C.**, Romila A., Onose G. Current Synthesis and Systematic Review of Main Effects of Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3181. Doi:10.3390/ijms21093181 – *Anexa 1*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246744/pdf/ijms-21-03181.pdf>

<https://www.mdpi.com/journal/ijms>

B. Articole publicate în reviste cotate B+:

2). **Firan F.C.**, Blendea C.D., Onose G. Our Research Regarding Neurorehabilitation Outcomes of The Treatment with Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Subacute/ Subchronic Stages of Ischemic Stroke Patients – Preliminary Results. *Ro J Med Pract.* 2020; 15(2): 218-226. DOI: 10.37897/RJMP.2020.2.17. ISSN: 1842-8258 – *Anexa 2*
RJMP_2020_2_Art-17.pdf

3). **Firan F.C.**, Tomescu A., Blendea C.D. O nouă abordare terapeutică kineziologică a spasticității la un pacient tetraplegie incompletă AIS B nivel neurologic C6 cu spasticitate severă și multiple spasme, post traumatism vertebro-medular cervical în context politraumatic prin accident de motocicletă. *Romanian Medical Journal.* 2017; Vol. LXIV, Nr. 4: 311-314. ISSN: 1220-5478

https://view.publitas.com/amph/rmj_2017_4_art-10/page/4

Lista (selectivă) cu abrevieri utilizate în text:

ADL – scala de evaluare a independenței în activitățile zilnice (*Activities of Daily Living*)

AIT – atac ischemic tranzitor

ANMDDM – Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

AVC – accident vascular cerebral

A β s/ A β ₂₅₋₃₅ – amiloid β peptide

BHE – bariera hemato-encefalică

cca. – circa

colab. – colaboratorii

cp – comprimate

Ca²⁺ – ioni de calciu

CI 95% – interval de confidență 95% (statistică)

CT – tomografie computerizată

DALYs – disability – adjusted – life – years

DM – *Damage mechanisms*

ex. – *de exemplu*

ECG – electrocardiogramă

EDA – *endogenous defence activity*

EEG – electroencefalogramă

ESO – *European Stroke Organisation*

FIM – scala de evaluare a independenței funcționale (*Functional Independence Measure FIM™*)

FIMc – scorul FIM cognitiv

FIMm – scorul FIM motor

FIMt – scorul FIM total

GOS – *Glasgow Outcome Scala*

GOS-E – *Glasgow Outcome Scala- Extended*

HIC – hemoragie intracerebrală

HLG – hemoleucogramă

HSA – hemoragie subarahnoidiană

HTA – hipertensiune arterială

IADL – scala de evaluare a activității zilnice instrumentale (*Instrumental Activities of Daily Living Scale*)

IB – Indicele Barthel (*Barthel Index*)

ILA – *insulin-like activity*

IPOs – inositol- fosfo- oligozaharide

i.v. – intravenous

kDa – kilodaltoni

LM – lotul martor

LMp – lot (sub-lot) martor prospectiv

LMr – lot (sub-lot) martor retrospectiv

LS – lotul de studiu

m. – media (statistică)

med. – mediana (statistică)

mR(D) – scorul/ scala Rankin (a dizabilității) modificată – *modified Rankin (Disability) scale/score*

mg – milligram/ (e)

MMPs – metaloproteinaze matriceale

MMSE – chestionarul "*Mini Mental State*" (*Mini Mental State Examination*)

NF- κB – *nuclear factor kappa - light - chain – enhancer of activated B cells*

NMDAr – N-metil-D-aspartat receptori

n.n – nota noastră

Na⁺ – ioni de sodiu

NNT – *number needed to treat*

PARP – poli- ADP- ribozo- polimerază

PET – tomografie cu emisie de pozitroni

PSCI – *Post Stroke Cognitive Impairment*

RMN – rezonanță magnetică nucleară

ROS – specii reactive de oxigen (*reactive oxygen species*)

SAFE – *Stroke Alliance for Europe*

SD – *standard deviation* (deviația standard)

SNC – sistemul nervos central

SPSS – *Statistical Package for Social Sciences*

SS-QOL – scala specifică de evaluare a calității vieții în *stroke* (*Stroke Specific Quality of Life Scale*)

TCC – traumatism cranio-cerebral

TNF- α – factorul alpha de necroză tumorală

TVP – tromboză venoasă profundă

VCI – *Vascular cognitive impairment*

vs. – *versus*

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Motivația alegerii temei de cercetare doctorală cu titlul: *"Cercetări privind rezultate neuroreabilitative în administrarea medicamentului Actovegin® la pacienți cu AVC ischemic în stadiile subacut/ subcronic"*, a fost susținută de o serie de factori contextuali științifici-paradigmali și epidemiologici ai accidentului vascular cerebral (AVC) – cu implicare concertată la nivelul sănătății publice și resurselor economico-financiare globale –, precum și de constatarea că în literatura de specialitate nu există multe repere bibliografice care să abordeze efectele/ acțiunea terapeutică a derivatului deproteinizat din sânge de vițel din compoziția Actovegin® în panelul polimorf de simptome ce caracterizează AVC în general și AVC ischemic, în mod special.

AVC ischemic reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial [1] atât sub aspectul importanței patologiei în sine – cea mai frecventă entitate morbidă din cadrul bolilor neurologice [2,3] și constituie a doua cauză generală de deces la nivel mondial [3,4] – dar și sub aspectul potențialului invalidant generat [5], fiind o cauză majoră de dizabilitate [6-8], aproape 2/3 dintre pacienții supraviețuitori rămânând cu grade variate de invaliditate [9].

Este o patologie care, datorită "poverii globale" pe care o reprezintă, constituie o prioritate pentru practica și cercetarea medicală precum și în cadrul politicilor de sănătate [7,10], care necesită o abordare diagnostică și terapeutică multidisciplinară, cu o echipă complexă de specialiști [6,9,11]. De aceea, *stroke*, în general este o problemă mereu actuală, oferind spre studiu un teren științific și clinic, încă insuficient aprofundat și soluționat.

Pornind de la paradigma științifică – precum că nu există încă, un mijloc terapeutic, capabil să vindece leziunile SNC (în general), cerebrale (în special) [12,13] – contextul epidemiologic al AVC, actual și previzionat [10] și având susținerea conceptului neurorestaurologiei – în care se consideră un "câștig" terapeutic orice îmbunătățire funcțională menită să aducă o ameliorare a calității vieții pacienților [14] – considerăm că tema noastră de cercetare se încadrează oportun în acest context polimorf.

Medicamentele și unele suplimente nutriționale cu rol neuroprotectiv sau/și neurotrofic și viză pleiotropică au câștigat teren în ultimile decade, apărând drept candidați terapeutici recunoscuți în demersurile recuperatorii ale creierului după injurii variate (inclusiv vasculare) iar studierea și folosirea lor în practica medicală curentă constituie în prezent – cu oportunități și pentru viitor – o "provocare" pentru cercetători și practicieni, deopotrivă, dezideratul actual în neurorecuperare fiind creșterea nivelului general și sectorial/ specific de funcționalitate, a autonomiei și consecutiv, a calității vieții pacienților, prin acțiune terapeutică sinergetică cu metodele fiziatrice/ de recuperare și respectiv, cu intervenții specifice de medicină regenerativă [15,16], mai ales în condițiile accesibilității destul de modeste la terapia de revascularizare, în general și cu predilecție în țara noastră [10].

Teza de doctorat este structurată în două părți:

- **Partea generală** (stadiul actual al cunoașterii) structurată pe 4 capitole, abordează problematica complexă și polimorfă a AVC în general și a celui ischemic în mod particular sub aspectul: definițiilor și taxonomiei, factorilor de risc și prevenției acestora, datelor actuale și previzionate cu privire la epidemiologia AVC la nivel național și european-global, potențialul dizabilizant și "povara" bio-psiho-socio-economică (*Capitolul 1*); elementelor de diagnostic integrat, prognostic și abordarea terapeutică integrată (farmacologic și fiziatric) ale AVC ischemic (*Capitolul 2*); datelor privind etio-patogenia și morfo-fizio-patologia AVC ischemic (*Capitolul 3*); noțiunilor de neurobiologie, conceptului de mecanism multimodal de acțiune și efecte pleiotropice ale unui agent farmacologic, cu accent pe neuro-bio-troficului Actovegin® - efecte biologice și terapeutice, indicații și contraindicații, efecte adverse, utilizarea acestuia în principalele studii clinice internaționale și din țara noastră (*Capitolul 4*).
- **Partea specială/ contribuția personală**, a fost structurată pe 6 capitole, cu două capitole de început cu noțiuni despre "ipoteza de lucru și obiectivele generale", respectiv "Metodologia generală a cercetării", patru capitole dedicate studiilor efectuate și capitolul de "Concluzii și contribuții personale".

Cele **patru studii** ale cercetării științifice doctorale au fost:

- **STUDIUL I – FUNDAMENTAREA TEORETICĂ, CONCEPTUALĂ ȘI BIBLIOGRAFICĂ A ABORDĂRII DOMENIULUI CERCETAT**, cu două demersuri științifice și administrative:

1. "Parcursul metodologiei științifice și administrative în vederea înregistrării studiului clinic observațional nonintervențional la ANMDM",
2. "Realizarea unei reviste sistematice de literatură privind efectele Actovegin® în AVC ischemic"

- **STUDIUL II – ANALIZA EFICIENȚEI ANSAMBLULUI TERAPEUTICO-RECUPERATOR LA LOTUL MARTOR/ DE CONTROL**
- **STUDIUL III – CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND REZULTATELE NEUROREABILITATIVE ALE TRATAMENTULUI CU ACTOVEGIN® LA PACIENȚI CU AVC ISCHEMIC ÎN STADIILE SUBACUT/ SUBCRONIC – REZULTATE PRELIMINARII**
- **STUDIUL IV – CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND REZULTATELE NEUROREABILITATIVE ALE TRATAMENTULUI CU ACTOVEGIN® LA PACIENȚI CU AVC ISCHEMIC ÎN STADIILE SUBACUT/ SUBCRONIC – REZULTATE FINALE ALE CERCETĂRII CLINICE DOCTORALE ACTUALIZATE**

I. PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1

GENERALITĂȚI. SCURT ISTORIC. DEFINIȚII. TAXONOMIE. FACTORI DE RISC. DATE ACTUALE PRIVIND EPIDEMIOLOGIA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL (AVC) LA NIVEL NAȚIONAL ȘI INTERNAȚIONAL. POTENȚIALUL DIZABILIZANT ȘI POVARA BIO-PSIHO-SOCIO-ECONOMICĂ A AVC – IMPORTANȚA PROBLEMEI

1.1.1. SCURT ISTORIC

Sub aspect etimologic, primul termen folosit a fost "*apoplexia*", de către Hipocrate, pentru a descrie o "afectare cerebrală non-traumatică survenită brusc" [7]. Termenul de "*stroke*" a fost introdus prima oară de către William Cole în 1689 [7].

1.1.2. DEFINIȚII

Actualmente *stroke* este definit ca "apariție bruscă a unei leziuni permanente la nivelul unei arii a creierului, cauzată de blocarea unui vas de sânge sau a unei sângerări cerebrale" și care include: infarctul cerebral, hemoragia intracerebrală (HIC) și hemoragia ("non-parenchimatoasă") subarahnoidiană (HSA)" [6]. Cauza vasculară poate fi obstrucția unui vas sangvin sau perfuzia inadecvată a unui teritoriu cerebral, ce conduce la infarctizarea zonei, sau la acumulare sangvină la nivelul respectiv [6,18]. Elementul caracteristic al apariției acestei condiții patologice este debutul brusc al deficitului neurologic focal [5].

Din cauza complexității clinice, neuro-imagistice, neuro-morfo-patologice și răsunetului major în practica și cercetarea clinică, precum și în problematica programelor de sănătate publică, nu s-a ajuns să se formuleze o definiție unitară, integrată, care să definească în mod neechivoc entitățile nosologice, care reprezintă *stroke*. Această situație a fost prezentă, până când, în 2009, „Consiliul de *Stroke*” al Asociației americane de boli de inimă în conjuncție cu Asociația americană de *Stroke* – AHA (American Association of Heart)/ ASA (American Association of *Stroke*) – a ajuns la un consens științific (prin colaborare cu neurologi, neurochirurghi, neuro-imagiști, neuro-patologi, epidemiologi, cercetători, specialiști în sănătate publică) și a adoptat „definiții universale”, de nivelul „secolului 21” ale *Stroke*. [7].

În același timp, acest „consens” de termeni care definesc *stroke*, nu este valabil în ceea ce privește clasificările AVC, în literatura de specialitate existând un spectru larg de termeni taxonomici.

S-au descris și definit următoarele entități patologice ca fiind incluse în noțiunea de *stroke* expuse de Sacco și colab. [7]:

”Infarctul sistemului nervos central (SNC)” reprezintă instalarea semnelor clinice, imagistice și neuropatologice la nivel cerebral, spinal sau retinian – de ischemie circumscrișă, cu durată egală sau de peste 24 ore, sau până când survine decesul pacientului, în condițiile absenței unei alte cauze declanșatoare [7].

”Stroke/ AVC ischemic” presupune ”un episod de disfuncție neurologică” apărut consecutiv unei infarctizări focale, ce poate fi localizată la nivelul creierului, măduvei sau retinei [7].

”Infarctul silențios al SNC” reprezintă existența semnelor imagistice sau neuropatologice de infarct la nivelul SNC (n.n. – cerebral, spinal sau retinian), fără a se decela în antecedentele pacientului elemente clinice ”de disfuncție neurologică” acută, în relație de cauzalitate directă cu leziunea [7].

”Hemoragia intracerebrală” reprezintă o acumulare de sânge circumscrișă localizată în țesutul cerebral sau ventriculi, care nu a fost cauzată de o injurie exogenă, traumatică [7].

”Stroke/ AVC cauzat de hemoragia intracerebrală” se exprimă prin apariția bruscă a ”semnelor clinice de disfuncție neurologică”, consecutivă unei acumulări de sânge în țesutul cerebral sau ventriculi, care nu a fost cauzată de o injurie exogenă, traumatică [7].

”Hemoragia subarahnoidiană” (HSA) reprezintă o acumulare de sânge în spațiul arahnoidian, la nivelul creierului sau măduvei [7].

”Stroke/ AVC din cauza HAS” reprezintă apariția bruscă a ”semnelor clinice de disfuncție neurologică” însoțite sau nu de cefalee, consecutiv unei acumulări sangvine în spațiul subarahnoidian, care nu este secundară acțiunii unei injurii exogene traumatice [7].

”Stroke/ AVC cauzat de tromboza venoasă cerebrală” reprezintă infarctizarea circumscrișă sau o sângerare la nivel creierului, măduvei sau retinian, cauzate de tromboza sistemului venos cerebral [7].

”Stroke/ AVC de cauză neprecizată”, care reprezintă apariția ”unui episod acut de disfuncție neurologică”, din cauză prezumtiv ischemică sau hemoragică cu durată de peste 24 ore, sau până la decesul pacientului, pentru care nu există suficiente date, care să-l încadreze în una din entitățile nosologice descrise mai sus [7]. Acest tip de AVC mai este cunoscut sub denumirea de AVC *”cryptogenic”* [19,20], întâlnit în special la tineri, care nu prezintă factori de risc cerebrovasculari, dar a cărui pondere a scăzut datorită explorărilor moderne de imagistică și electrofiziologie, vasculare, genetică [20].

1.2.2. TAXONOMIE

Hemoragia intracerebrală reprezintă 10-11% din totalul AVC [6,9] și este grefată de o rată ridicată de mortalitate – 40 de procente în primele 30 de zile [7].

Hemoragia subarahnoidiană (HSA) reprezintă 5-7% din totalul AVC [6,9]. Se produce prin ruptura anevrismelor saculare, numite datorită aspectului – anevrisme ”berry” [5], ce apar la nivelul marilor vase din poligonul Willis [5,6].

Infarctul silențios al SNC apare mai ales în emisferul nedominant, la nivelul trunchiului cerebral, cerebelului și măduvei [7]; este dificil de diagnosticat, atât din cauza absenței simptomelor specifice, cât și din cauza neefectuării investigațiilor imagistice în momentul producerii [7].

AVC lacunar reprezintă aproximativ 20 de procente din totalul AVC ischemice [6]. Morfopatologic, apar mici leziuni de infarct (până la 1,5 cm) generate de ocluzia vaselor mici penetrante care perfuzează structurile subcorticale (capsula internă, ganglionii bazali, talamusul, trunchiul cerebral) [6].

AIT (atac ischemic tranzitor) reprezintă instalarea temporară a "disfuncție neurologică" de cauză ischemică, fără apariția leziunilor de infarct, la nivelul creierului, măduvei sau retinei [7].

AVC ischemic reprezintă cea mai mare parte a AVC-urilor, aproximativ 80-85% [6,9,21].

1.3. FACTORII DE RISC PENTRU AVC

Factorii de risc pentru AVC [3,6-8] pot fi împărțiți în două categorii: "*modificabili*" și "*nonmodificabili*" [6,21]

- ❖ **Factori de risc "nonmodificabili"** se referă la caracteristicile demografico-etnice și genetice: *vârstă, rasă, sex, istoric familial de boli cerebrovasculare* [5,6], "*polimorfismul cromozomului 12*" [5].
- ❖ **Factori de risc "modificabili"**: *fumatul* [5-7,9,21], *obezitatea* [5,6,9,21], *sedentarismul* [6,9], *hipertensiunea arterială (HTA)* [5-7,9,21] – în special valorile crescute ale componentei sistolice [5], *fibrilația atrială* [5,6,9], *valvulopatii cardiace* [6,9], *malformațiile vasculare cerebrale* [9], *diabetul zaharat* [5,6,9], *hiperlipemia* [5-7,9], *valorile crescute ale eritrocitelor, trombocitelor sangvine și fibrinogenemiei* [5,6], *coagulopatiile* [5,9,20], *consumul/ supradozarea de anticoagulate orale* [5,20], *de anticoncepționale* [5,20], *consumul de droguri* [9,20], *consumul excesiv de alcool* [6,21] – este un factor de risc, în special pentru recidivă [6].

1.3.1. IMPORTANȚA PREVENȚIEI PRIMARE ȘI SECUNDARE ÎN AVC

AVC rămâne, după cum am evidențiat mai sus, una dintre cauzele principale de mortalitate și dizabilitate în Europa și nu numai iar tendința nu este ca această "povară a stroke să scadă în următoarea decadă, nici mai departe" [22]. Cauza principală a acestei previziuni este fenomenul de îmbatrânire a populației, în continuă creștere [10,22]; astfel, dacă se previzionează o creștere a incidenței stroke cu 34% până în 2035 [10], aceasta va fi cu 35 procente până în 2050 [22].

În strategia de prevenție a AVC, un rol central îl deține profilaxia primară cu adresabilitate către factorii *modificabili* comportamentali (fumat, consum de alcool, obiceiuri alimentare vicioase, consum de droguri, sedentarism), prin campanii de educare în școli (Cehia), sau prin mass-media (Finlanda) [10] dar și către cei *modificabili* generați de patologii și tratamente cu risc (HTA, fibrilația atrială, diabetul zaharat, dislipidemiile dobândite, consumul de anticoagulate orale), prin campanii de educare a pacienților și aparținătorilor, implicarea persuasivă a medicilor de familie și specialiști cardiologi, neurologi, diabetologi și nutriționiști, endocrinologi, medici de recuperare.

Prevenția secundară poate reduce recidivarea cu 80 de procente [22].

În contextul prevenției și reducerii consecințelor pe termen lung ale AVC, inclusiv a "poverii" medicale și socio-economice, Stroke Alliance for Europe (SAFE) în conjuncție cu ESO (European Stroke Organisation) au elaborat un "plan de acțiune" – "*European Stroke Action Plan* (ESAP)" pentru perioada 2018-2030 [22], cu referire la întregul "lanț de îngrijire" a AVC, de la prevenția primară, până la stadiile cronice de recuperare și integrare socio-familială – așa numita "viață după stroke" [10,22].

1.4.1. EPIDEMIOLOGIA AVC LA NIVEL NAȚIONAL

Conform "raportului SAFE pentru Europa, 2017" [24], datele despre epidemiologia AVC în România erau următoarele (situația din 2015):

- "Incidența estimată" – "61,552 cazuri/ an" (ajustată după vârstă și sex)
- "Prevalența estimată" – "252,774 cazuri/an" (ajustată după vârstă și sex)
- "Mortalitatea" – "54,272 decese/ an" (ajustată după vârstă și sex)
- "Costurile totale ale sistemului de sănătate" românesc pentru AVC – "163,1 milioane euro", adică "8 euro per capita"
- "Prevalența estimată a factorilor de risc" – "HTA (32,5%); hipercolesterolemie (45,8%); fumat (30,5%); hiperglicemia (8,4%)".

Prevenția factorilor de risc se realizează prin "Programul național de evaluare a sănătății", început în 2007, cu susținere mass-media [24].

Previziunile pentru următorii 15 ani, până în 2035, sunt de **creștere** a tuturor indicatorilor: a incidenței cu 24 de procente, a prevalenței cu 13 procente, a mortalității cu 34 de procente, a "disability- adjusted- life-years" (DALYs) pierduți cu 22 de procente [24].

1.4.2. EPIDEMIOLOGIA AVC LA NIVEL GLOBAL/ INTERNAȚIONAL

Există diferențe notabile între nivelul de dezvoltare socio-economică al unei țări și variația incidenței *stroke* într-o anumită perioadă; astfel, între anii 1990 și 2010, această incidență "... standardizată în raport cu vârsta ..." a scăzut semnificativ în țările cu nivel economic ridicat "...", în timp ce în țările cu nivel economic mediu-scăzut ar fi crescut [27].

În ultimile două decenii (1995-2015), rata mortalității din cauza AVC a scăzut [10]. În contrapondere, datorită creșterii duratei de viață și consecutiv, a îmbătrânirii demografice, incidența AVC (la vârste de peste 70 de ani) pare să crească; se estimează o creștere cu 34 procente în următorii 20 de ani: "... de la 613,148 de cazuri în 2015, la 819,771 în 2035" [10].

Există diferențe semnificative între țările Est și Vest europene, în ceea ce privește mortalitatea și incidența AVC [3,10]; România conduce într-un nedorit "top" al ratei incidenței și mortalității prin AVC, în cadrul statelor membre ale UE [3,10].

1.5.2. "POVARA" BIO-PSIHO-SOCIO-ECONOMICĂ A AVC

Rata mortalității din cauza AVC a avut un trend descendent în ultimii 20 de ani, atât în UE [10] cât și în SUA [25], tot mai mulți pacienți supraviețuind, cu prețul "poverii" dizabilităților fizico-psiho-emoționale, dar și cu "prețuri" "imense" financiare la bugetele de

sănătate ale statelor. Costul total pentru îngrijirea acestor pacienți a grevat bugetul UE, în 2015, cu "45 miliarde de euro (legate și ne-legate de îngrijiri de sănătate) și se estimează o creștere" [10].

La nivelul UE, se previzionează o creștere a numărului de supraviețuitori post AVC, de la "3,718,785" în 2015, la "4,631,050" în 2035, deci cu aproape un milion, reprezentând un nivel procentual de 25 [10], iar calcule mai recente, estimează creșterea numărului de supraviețuitori ("cazuri prevalente") cu 27 de procente, între 2017 și 2047 [28].

Costurile aferente cheltuielilor de sănătate sunt diferite de la stat la stat: "per capita" – între 7 euro (Bulgaria) și 8 euro (România), la polul inferior, iar la polul superior s-au situat, cu 132 euro, Finlanda, urmată de Germania [10].

"AVC este responsabil de 5% din totalul DALYs" [23].

Pe cale de consecință, se recomandă și este totodată, imperios necesară, o paradigmă "holistică și coordonată de susținere" [10,22] a supraviețuitorilor unui AVC și în subsidiar a aparținătorilor acestora, prin crearea unui cadru complex – medical, social, financiar – permisiv desfășurării "vieții după stroke", în care recuperarea cu viză asupra tuturor tipurilor de deficite/ disfuncționalități posibile, are un rol central.

În România, statutul persoanelor cu dizabilități (inclusiv a pacienților cu istoric de AVC și sechele dizabilizante) este reglementat/ ocrotit prin cadrul legislativ și instituțional existent [36, 37], sub egida executivă a Ministerelor Sănătății și Muncii.

Capitolul 2

NOȚIUNI DE BAZĂ ȘI ACTUALITĂȚI PRIVIND ELEMENTE DE DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC ȘI TRATAMENT INTEGRAT (FARMACOLOGIC ȘI FIZIATRIC) ÎN AVC ISCHEMIC

2.1. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC INTEGRAT AL AVC ISCHEMIC

Accidentul vascular cerebral, în general și cel ischemic, în particular, constituie entități patologice "heterogene" [9,38], atât sub aspectul manifestărilor clinice – în legătură cu localizarea de la nivel de emisfere cerebrale sau/și structuri extracerebrale cât și al constelației etiologice [5-7,18,20].

2.1.1. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC AL AVC ISCHEMIC

În stabilirea diagnosticului clinic de localizare a leziunii cerebrale de origine vasculară, este esențială cunoașterea "neuroanatomiei" și a distribuției vascularizației, loco-regionale, aferente [5,7], semnele neurologice apărute consecutiv afectării unei anumite teritorii tributar vasului ocluzionat, putând indica "deductiv" vasul afectat [5]. Tabloul clinic neuro-

disfuncțional poate fi, în unele cazuri, singurul care să susțină diagnosticul pozitiv, atunci când explorările imagistice nu sunt posibile sau rezultatele acestora nu sunt concludente (în faza supraacută) [5].

În algoritmul de evaluare al unui AVC trebuie "... răspuns la 3 întrebări" [7]:

1. "Dacă este o afecțiune vasculară sau o afecțiune care mimează stroke (*stroke-like*)?"
2. Unde este localizată anomalia vasculară din SNC și care este vasul în teritoriul căruia s-a produs obstrucția?
3. Care este mecanismul patogen: ischemia sau hemoragia?

La primul punct, anamneza are un rol central prin stabilirea "profilului temporal" al simptomatologiei [5], adică modul de debut: brusc/ ictal – element caracteristic – și evoluția în timp a simptomelor [5]. Tot de primă importanță este examenul clinic, ce poate evidenția caracterul "focal" al simptomelor și semnelor neurologice [5,7,18]. Pot fi numeroase afecțiuni non-vasculare care mimează AVC: boli demielinizante [5,7], patologie tumorală [5,7], abcese cerebrale [5], boli metabolice, traumatisme [7], boli autoimune [5] – care pot fi excluse prin tehnicile imagistice [5].

Al doilea aspect al algoritmului diagnostic este rezolvat prin coroborarea examenului clinico-funcțional, care oferă date despre "sindroamele clinice ale AVC" [5,6] cu diagnosticul imagistic, ce rămâne esențial în stabilirea localizării, tipului de leziune vasculară și stadiului evolutiv [5,7].

Pentru a răspunde la a treia întrebare, diagnosticul imagistic rămâne cel care diferențiază o cauză ischemică de una hemoragică (în supraacut), iar în cadrul cauzelor ischemice, elucidarea paraclinică a acestora poate fi consolidată (și) în stadiile acut sau subacut precoce, eventual și prin explorări electrofiziologice, ultrasonografice, teste imune sau genetice [5,9].

2.1.2.3. ***Semne și simptome principale întâlnite în AVC ischemic***

Sumarizând datele din literatură, un pacient care a suferit un AVC ischemic, poate avea următoarele semne și simptome principale [6,18,20]:

- *Hemipareză (plegie)* – deficitul de forță musculară de diferite intensități [18], este contralateral leziunii cerebrale [5]
- *Neglijență a hemicorpului afectat* [6,18]
- *Durere* ce afectează membrele paralizate; este de cauză centrală sau periferică – (nociceptivă – umărul dureros care afectează "67-72%" din pacienți, în special cu hemiplegii severe și poate dura "12 luni post AVC", subluxația – dureroasă – prin slăbirea forței mușchilor centurii scapulare, sindroamele algice complexe ale membrului superior, durerea consecutivă folosirii defectuoase sau/și îndelungate a dispozitivelor asistive de mers) [6,18]. Durerea de tip central din *stroke*, apare în afectarea talamusului; se manifestă prin durere ascuțită, arsură, care este refractară la tratament și reprezintă 25 de procente din totalul sindroamelor algice ce însoțesc AVC [6,25].
- *Spasticitatea*, cel mai adesea de tip piramidal poate produce retracturi musculo-tendinoase cu redori și deposturări articulare consecutive, constituind un impediment major în reluarea funcției motorii normale [6,18,20]. Se poate asocia cu clonusul genunchiului, gleznei, pumnului, degetelor [6]. Este exacerbată la stimuli termici, tactili, dureroși, emoționali [6].
- *Deficit senzitiv* [18] sau și fenomene disestezice (amorțeli, cauzalgii) [6].

- *Deficite de comunicare* – *dizartria, afazia*, clasificabilă în: ”globală”, ”motorie”/ ”anterioară”/”Broca”, ”senzorială Werniche”, ”anomie” [7,39].
- *Deficite vizuale*, care apar în afectarea emisferică prin obstrucția ACM sau ACP (hemianopsie) sau în sindroame de trunchi cerebral (diplopi) [6].
- *Disfagie*, care poate afecta ”40%” din pacienții cu AVC. Este factor de risc major pentru pneumoniei de aspirație [6] dar și pentru malnutriție.
- *Disfuncții sfîcteriană, sexuală* [18,20].
- *Tulburări emoționale* (labilitate, anxietate, depresie, tulburare de somn, oboseală/ fatigabilitate), apar inclusiv în contextul pseudo-bulbarismului [18,20].

2.1.3. DIAGNOSTICUL FUNCȚIONAL AL AVC ISCHEMIC

Conform ”clasificării internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății” (ICF-DH), în AVC sunt afectate o serie de ”funcții” (de la palierul cognitiv, la cel motor voluntar, de control al emisiei emonctoriilor sau/și al funcțiilor sexuale, până la posturi, ”... mobilitate și stabilitate articulare”), ”structuri” (”creierul”, ”regiunea umărului”, ”membrul superior și membrul inferior”, ”sistemul cardio-vascular”) și ”activități” (de la comunicare la autoservire, până la interacția – inclusiv implicând capacități complexe: intelectuale și fizice aferente – cu mediul ambiental extins: ”cititul, scrisul, calculul”, ”rezolvarea problemelor”, ”condusul”, ”folosirea mijloacelor de transport”, ”prepararea hranei”, ”menajul casei”, ”recreerea” [9].

În evaluarea clinico-funcțională a pacienților cu AVC se folosesc o serie de scale de cuantificare.

2.1.4.1. *Diagnosticul imagistic*

Are un rol esențial în algoritmul de diagnostic al AVC, fiind cel care stabilește dacă este o leziune vasculară și tipul acesteia, face diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni cu debut asemănător AVC, constituie un valoros parametru de evaluare evolutivă și totodată un element de prognostic: ”biomarkeri ai recuperării în *stroke*” [38].

În faza supraacută (în primele 24 ore de la debut) și mai ales când pacientul se află în fereastra terapeutică de până la 3 ore de la debut, evaluarea tomografică nativă este ”suficientă pentru a ghida tromboliza” [77]. Deși examenul **CT cerebral** este mai puțin sensibil în comparație cu examenul RMN [5,7,77], rămâne evaluarea cea mai echilibrată în ceea ce privește raportul ”cost-eficiență” în faza acută a unui AVC [77]. Totodată, tomografia cerebrală poate discrimina ischemia de hemoragie, poate exclude un proces înlocuitor de spațiu de etiologie tumorală sau un hematom subdural (care pot avea un debut ictal, cu semne neurologice de focar), poate localiza leziunea vasculară [7]. Semnele imagistice care apar precoce după debutul unui AVC la evaluarea cu raze X sunt: diminuarea ”atenuării” la nivelul țesutului, ”edem tisular” cu diminuarea/dispariția spațiilor lichidiene cerebro-spinale, ”hiperatenuarea arterială” [77].

Examinarea **RMN** cerebrală este utilă în faza acută, fiind considerată și un ”biomarker” de prognostic alături de CT [29], datorită faptului că poate identifica țesutul neuronal ”la risc”, adică ”penumbra” [8]. Secvența RMN cu cea mai mare sensibilitate în faza acută a ischemiei este cea de difuzie – **DWI** (*diffusion weighted imaging*) [5,7,38,77], care

evidențiază leziunile în câteva minute – mult mai devreme decât CT [5] – după ischemia tranzitorie sau permanentă [7]. Sensibilitatea secvenței DWI este evidentă și valoroasă inclusiv pentru diagnosticarea ictusurilor lacunare din teritoriul ACP sau/și infarctelor corticale infracentimetrice [5,77].

Celelalte secvențe ale RMN – FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) [5,38], T2 – sunt folosite mai puțin în diagnosticul precoce al AVC [77]. FLAIR evidențiază ”edemul” și ”inflamația”, iar T2 evidențiază ”infarctele”, ”inflamația” și ”tumorile” [5].

Se folosesc și *alte explorări de neuroimagică și neurofiziologie* de evaluare structurală sau funcțională folosite în diagnosticul pozitiv, etiologic sau/și al complicațiilor AVC: *Angio CT*, *angio RMN* (pentru evidențierea spasmelor, malformațiilor vasculare) [5,7], *PET* (tomografia cu emisie de pozitroni) [5,38], *RMN funcțional* [38], *ecografia Doppler* a marilor vase cerebrale – sau transcraniană (pentru decelarea plăcilor de aterom, stenozele/ ocluziile arteriale extra și intracraniene) [5,7,9,77] – cervicale, EEG (care nu se mai folosește în evaluarea actuală) [5], EEG funcțională [38]. *ecografia cardiacă* [77], *radiografia standard toracică*, *CT toracică* (pentru diagnosticul complicațiilor infecțioase sau/și vasculo-embolice pulmonare).

2.1.4.2. *Explorări funcționale în AVC ischemic*

Sunt reprezentate de ECG, Holter ECG, pentru evidențierea unor aritmii cu potențial cardioembolic [5,9,77].

2.1.4.3. *Teste biologice sangvine în AVC ischemic*

- ✓ *Teste uzuale hematologice și metabolice*: hemoleucograma (HLG – cu formula leucocitară), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogenemia, proteina C reactivă – pentru evidențierea sindromului inflamator biologic și a evoluției acestuia – International Normalized Ratio (INR – pentru evaluarea eficacității anticoagulării/ supradozarea anticoagulantelor orale – în principal cumarinice), glicemia, profilul lipidic [5,9].
- ✓ *Teste imunologice și genetice*: cofactorul heparinic 2, antitrombina III, proteina C, proteina S, anticorpi antifosfolipidici [5].
- ✓ *Biomarkeri serologici al AVC*. Nu se folosesc de rutină, doar în cercetare, la pacienții cu hipoxie/ anoxie cerebrală secundară stopului cardiac sau la pacienți cu leziuni traumatice [7]. Dintre aceștia, mai cunoscuți sunt: *S100 calcium binding protein B* (S100B), *glial fibrillary acidic protein*, *brain natriuretic peptide*, *matrix metalloproteinase-9* [7].

2.1.5. *DIAGNOSTICUL EVOLUTIV AL AVC ISCHEMIC*

AVC ischemic are 5 etape evolutive, denumite în funcție de distribuția cronologică de la momentul debutului astfel [38,78,79], cu aspecte diferite clinico-imagistice și abordări terapeutice cu elemente distincte:

- ✓ Faza hiperacută – sub 24 de ore [38,78,79],
- ✓ Faza acută – între prima și a 7-a zi de la debut [38,78,79],
- ✓ Faza subacută timpurie/ precoce – între prima săptămână până la 3 luni [38,78,79],
- ✓ Faza subacută târzie/ tardivă – între a 3-a și a -6-a lună [38,78,79],
- ✓ Faza cronică – peste 6 luni de la debutul AVC [38,78,79].

2.2. ELEMENTE DE PROGNOSTIC AL AVC ISCHEMIC

Cel mai important element predictiv de prognostic îl reprezintă *dimensiunea și localizarea leziunii vasculare* [6,9,38]. Dacă, inițial se discuta despre ”volumul” leziunii vasculare – previzionează un prognostic de recuperare ”prost” leziunile care depășesc 10 procente din volumul intracranian [6] – mult mai importantă, sub aspect predictiv este ”mărimea”/ întinderea ”zonei ischemiate”/ a ”penumbrei” [38], în consecință, salvarea a cât mai mult țesut neuronal ischemiat din zona de *penumbră* devine dezideratul major al terapiilor de neuroprotecție [80] și revascularizare. Totdată, așa cum va rezulta și din prezentarea scalelor folosite pentru evaluarea cuantificată a deficitului neuro-funcțional, amploarea (poli) dizabilității produse – și respectiv, a celei reziduale, nerezolvate de intervențiile terapeutico-recuperatorii administrate – este, de asemenea un important factor de prognostic [6].

Localizarea și evaluarea dimensiunii leziunii se realizează prin metodele de neuroimagistică ce măsoară ”structura/injuria”, care alături de metodele de diagnostic adresate ”funcțiilor”, constituie ”biomarkeri” în AVC [38]. Cei care cuantifică ”structura” sunt examenele **CT și RMN** [cu secvențele: DWI, FLAIR, DTI (diffusion tensor imaging), GRASE (gradient echo and spin echo), T1,T2, Proton density weighted MRI] [5,7,38]. Cei care cuantifică ”funcția” sunt: RMN funcțional, EEG funcțională, EEG senzorială, MEG (magnetoencefalografie), MRS (rezonanța magnetică spectroscopică), NIRSI (*Near Infarcted Spectroscopy Imaging*), Positron Emission PET, TMS (stimularea magnetică transcraniană) [38].

Principalul factor predictiv funcțional clinimetric îl reprezintă *valoarea inițială a scorurilor/ scalelor funcționale ce măsoară gradul de independență în activitățile zilnice* – scorurile **FIM** sunt cele mai folosite [6] (a se vedea și alte scale – detaliat ceva mai departe), urmat de prezența sau absența: stabilității în poziția șezând, incontinenței urinare, tulburărilor cognitive, de limbaj sau/și a depresiei, tulburărilor senzitivo-senzoriale, comorbidităților asociate (în corelație cu vârsta) [6,9], complianței la tratamentul de recuperare [9]. Cu cât valorile inițiale ale scorurilor funcționale sunt mai nefavorabile cu atât prognosticul este mai puțin optimist [6] iar invers, cu cât valorile inițiale sunt mai bune, cu atât prognosticul este mai încurajator [9].

Factorii predictivi favorabili pentru recuperarea abilității/ ”dexterității” sunt ”prezența în primele 72 de ore de la debutul stroke a abducției umărului și extensiei degetelor ”mâinii, măsurată prin scorul ARAT [9].

2.3. TRATAMENTUL INTEGRAT (FARMACOLOGIC ȘI FIZIATRIC) AL AVC ISCHEMIC

AVC ischemic este un proces patologic ”dinamic”, în care obstrucția lumenului arterial declanșează o succesiune de procese fiziopatologice complexe, care se succed, intercondiționează și se autoîntrețin; pe cale ce consecință, ”... cu cât persistă mai mult ocluzia arterială, cu atât zona infarctizată este mai întinsă și riscul de hemoragie post-reperfuzională este mai mare” [21].

Pornind de la această realitate morfo-fizio-patologică, managementul terapeutic al AVC ischemic trebuie să fie unul rapid aplicat (în cazul tehnicilor de revascularizare), integrat și multidisciplinar în fazele acute, subacute, cronice [9,25,77], cu componente intervenționale precum: (educație pentru) profilaxie secundară, farmacologică și nefarmacologică și respectiv, de recuperare prin mijloace fiziatrice complexe – aceasta din urmă, cu o ”continuitate longitudinală” în fazele evolutive (acută, subacută, până la cronică) culminând cu atingerea scopului de ”reintegrare comunitară” și socio-familială a pacientului supraviețuitor după AVC [6] – riguros standardizate.

Pornind de la clasificarea fazelor evolutive ale AVC [38,78.79], voi structura expunerea ansamblului managementului tratamentului AVC ischemic, obiectivele și mijloacele de intervenție aferente, specifice fiecărei faze evolutive, conform ghidurilor recunoscute [25,77] urmat de parcurgerea sistematică a principalelor disfuncționalități și corespondența lor terapeutică – fiziatrică, farmacologică, neurochirurgicală (acolo unde condiția o impune), cu accent pe caracterul multidisciplinar al acestuia.

Capitolul 3

NOȚIUNI DE BAZĂ ȘI ACTUALITĂȚI, ÎN ABORDARE SINTETICĂ, PRIVIND ETIO-PATOGENIA ȘI MORFO-FIZIO-PATOLOGIA AVC ISCHEMIC

3.1.1. PROCESELE ETIO-PATOGENICE DIN CADRUL AVC ISCHEMIC

După cum se cunoaște, patternul morfogenetic al țesuturilor excitabile – celulele nervoase, mare parte dintre celulele gliale și respectiv, musculare striate – împiedică ”replicarea” acestora, din cauza pierderii (spre exemplu în cursul dezvoltării neuronale) a unor capacități aferente centrozomale) [3,99-102]. Sub acțiunea unei injurii acute – în cazul subiectului nostru: un eveniment/ accident ischemic, localizat în raport cu teritoriul arterial obstruat – sistemul nervos central (SNC) are dezvoltat un program de ”autodistrugere” extrem de precis, care nu acordă multe ”șanse” proceselor de reparare la locul injuriei – nucleul zonei infarctate – unde perfuzia este compromisă, existând ”căi pre-formate” care, din motive neelucidate de nivelul actual al cunoștințelor științifice, exercită o opoziție activă la eventualele procese de regenerare neurală, cu efecte evolutive detrimentale [3,101]. O injurie, determină la nivelul SNC, o succesiune de evenimente complexe, dependente genetic, atât la nivel local, cât și regional și sistemic, care se constituie în leziuni ”primare”, respectiv leziuni ”secundare” [3,101,103-106]; atât leziunea primară, cât și cea secundară determină concertat deteriorările neurologice [3,105]. Leziunea secundară presupune succesiunea mai multor procese complexe ”biochimice”, care susțin ”progresia leziunii primare” [107].

Odată cu descrierea ”conceptului de injurie secundară a SNC” [103], respectiv la nivel cerebral, principala țintă a ”demersurilor neuroprotective” [101] terapeutice (posibil multimodale) este de a reduce cât mai mult cu putință evenimentele fiziopatologice care

generează leziunile secundare cerebrale – în mod particular, în cadrul AVC ischemic în faza acută – de a preîntâmpina ”moartea neuronilor din zona de penumbra” [107], slab perfuzată și agresionată de mediul ostil creat de cascada proceselor patologice din zona nucleului [107]. Dacă întreruperea fluxului sangvin cerebral durează peste ”5 minute”, fără a fi compensată de intervenția circulației cerebrale colaterale preformate, are loc infarctizarea parenchimului cerebral din teritoriul deservit de vasul ocluzat, această consecință fiind ”irreversibilă” [6,101,108,109].

Ocluzia este cauzată, preponderent de: *tromboza* de la nivelul plăcii aterosclerotice, (”proeminente” în lumenul vascular din cadrul ”bolii aterosclerotice cerebrovasculare”), ”*microateroame*” sau/ și procese de *lipohialinoză* (care generează infarcte mici/ lacunare), *embolie*, dezechilibrele hemodinamice severe din cadrul ”*hipoperfuziei cerebrale*” de diverse cauze. În cazuri rare, ocluzia poate fi generată de condițiile inflamatorii locale ce însoțesc *vasculitele* [5,6,110,112].

Ischemia cerebrală poate apărea în mai multe circumstanțe, care nu sunt incluse în conceptul de *stroke* ischemic, pentru că nu toate conduc la ocluzia arterială [5]. Aceste cauze de ischemie cu sau fără ocluzie sunt: disecția arterială, tromboza venelor și sinusurilor venoase cerebrale, tromboză ”in situ”, determinată de condiții patologice favorizante ale statusului de hipercoagulabilitate, vasospasmul, emboliile atipice (grăsoase, tumorale, gazoase, microbiene) [5].

3.1.2. CLASIFICAREA ETIO-PATOGENICĂ A AVC ISCHEMICE

Cauza întreruperii fluxului sangvin determină etiologia AVC ischemic.

3.1.2.1 AVC ischemic aterotrombotic

Reprezintă aproximativ 30 de procente din totalul AVC [6]. În proporție de 50 % pot fi precedate de un AIT, spre deosebire de cele embolice, în care acest preambul este ocazional [5]. Din punct de vedere clinic, există elemente valoroase care pot orienta diagnosticul, încă din faza de anamneză a pacientului; ocluzia de cauză aterotrombotică poate fi suspicionată prin debutul progresiv [5,6], urmat de evoluție ”intermitent progresivă” [5] – care poate dura ”minute” sau ”ore” [5,6], uneori, chiar ”zile” [6], spre agravarea semnelor neurologice focale [5].

Factori de risc principali pentru procesul de ateroscleroză cerebrală sunt ”... HTA, fumatul, diabetul zaharat, și hiperlipidemia” [6] care acționează favorizant, alături de factorii genetici individuali, la procesul de geneză a plăcilor de aterom, cu îngustare luminală consecutivă.

Leziunea / ulcerarea plăcii de aterom cu hemoragia consecutivă, constituie un element morfo-patologic predictiv pentru un AVC în teritoriul distal, pentru că se vor desfășura ulterior procesele de aderare a fibrinei și elementelor sangvine, care vor alcătui trombusul obstruant/ ocluziv [5].

3.1.2.2. AVC ischemic embolic

În panelul tipurilor de AVC, ponderea acestuia este egală cu a celui aterotrombotic [6].

Cauzele unei embolii cerebrale pot fi [5,6]:

- *Cardiacă* [5,6]: - fibrilația atrială [5,6] și alte aritmii [6], prin formarea de trombuși intracavitari.

- Infarctul miocardic recent prin hipokinezii de perete și formarea de trombuși la acest nivel [5,6],
- Endocarditele bacteriene [5,6],
- Protezele valvulare [5,6],
- Tehnici chirurgicale și intervenționale cardiace (valvuloplastiile cardiace și cateterismul cardiac) [5],
- Mixomul atrial [5,6].

- *Arterială* [5,6].
- *Paradoxală* [5,6]: de la o tromboză venoasă a membrelor inferioare, care în condițiile unui defect septal interatrial, poate pătrunde în circulația cerebrală prin atriul stâng.

3.2. MORFO-FIZIO-PATOLOGIA AVC ISCHEMIC

Consecutiv suprimării aportului sangvin, se produc o serie de mecanisme -fiziopatologice extrem de complexe și interconectate – nu în totalitate cu efect detrimental asupra proceselor de refacere endogenă [3] – care se desfășoară secvențial, de la câteva secunde de la debutul acțiunii injuriei [21], la minute, ore, zile, săptămâni, luni [78], pentru a se continua – inclusiv ca expresie clinică – eventual în platou, chiar ani [79].

Cascada evenimentelor fiziopatologice în AVC ischemic, apărute subsecvent acțiunii injuriei – reprezentată de ischemie – cuprinde (prin sumarizare): excitotoxicitate, stress oxidativ/ "nitrativ", inflamație, afectare microvasculară, alterari locale/regionale la nivelul unității neurovasculare – inclusiv cu disfuncția BHE (barierei hemato-encefalice) –, apoptoză și moarte celulare (neuronă, a celulelor gliale și endoteliale) [3,80,111,115]. Nu se poate realiza descriptiv o delimitare netă între ele, datorită fenomenelor de interdependență/ corelare/ autoîntreținere ale acestora.

3.2.1. EXCITOTOXICITATEA

Principalul inițiator al succesiunii evenimentelor pato-fiziologice detrimentale este **efluxul ionilor de potasiu** (care se acumulează extracelular), prin membranele alterate morfologic și perturbate funcțional ale celulelor, astfel, depolarizate. *Ionii de sodiu și moleculele de apă* pătrund transmembranal în celulele infarctizate și determină "umflarea" lor. Depolarizările repetitive din zona de penumbră, sunt generate de acumularea extracelulară, în exces, a celui mai important aminoacid neurotransmițător excitator – **glutamatul** – principal responsabil de fenomenele de **excitotoxicitate**, apărute prin suprasolicitarea neuronilor, încă nelezați – exercitată de acțiunea aminoacizilor excitatori (EAA) și prin activarea receptorilor N-metil-D-aspartat (**NMDAr**). Sub acțiunea facilitatoare a glutamatului are loc **influxul ionilor de calciu** în celulă, care împreună cu excitotoxicitatea glutamatului, contribuie la producerea (în cerc vicios, împreună în special cu radicalii liberi toxici de oxigen) de leziuni suplimentare în zona nucleului (cu neuroni aflați în diferite stadii de moarte celulară – inițial predominant prin **necroză**) [107,111,116-119].

Influxul ionilor de calciu (Ca^{2+}), stimulat de acțiunea receptorilor NMDA facilitează acțiunea enzimei *nitric oxid sintetază neuronală* (nNOS), cu rol în formarea *oxidului nitric* (NO), care prin combinare cu anionul superoxid (O_2^-) dau naștere celei mai agresive specii reactive de oxigen – *peroxinitritul* (ONOO^-). În acest proces intervine un receptor din subfamilia melastinei – care este de fapt un canal cationic neselectiv, ce facilitează influxul

celular de Ca^{2+} – numit, ”transient receptor potential melastatin - member 7” (TRPM7) [118,120].

3.2.2. STRESSUL OXIDATIV

Dacă spolierea creierului de aport sangvin persistă, fără a fi suplinită de rezervele circulatorii colaterale și în condiții în care mecanismele de ”autoreglare cerebrovasculară” sunt depășite [109], la nivelul structurilor celulare din zona de penumbră au loc *perturbări ale funcției mitocondriale*, care conduc la modificarea balanței dintre factorii pro-oxidanți și cei anti-oxidanți (inclusiv ”scavenger”-ii), în favoarea celor pro-oxidanți. În acest mod se generează **stressul oxidativ/”nitrosativ”**, produs prin stimularea sintezei **speciilor reactive de oxigen** (*”reactive oxygen species – ROS”*), asociate cu inhibarea – genetic și secvențial cronologic dependentă – *răspunsului antioxidant* (*”antioxidant response element – ARE”*); acesta este realizat de antioxidant, dintre care cel mai potent este L-c-y-glutamil-L-cisteinglicină/ glutationul (GSH) [3,111,117,118,122-126].

Consecutiv hipoxiei/ anoxiei locale apare **acidoza** indusă metabolic, cu acumularea de *lactat* și *ioni de hidrogen* (H^+) – care stimulează producția de ”ioni de fier mediată de ROS” [3,21,114,115,128].

3.2.3. INFLAMAȚIA

Secvențele inflamației sunt declanșate de modificările, postocluzie, ale osmolarității celulare [131] și de fenomenele de stază, acțiuni ale mediatorilor aferenți și creștere a activității leucocitare – la nivel endotelial și intravascular [129].

În primele momente după instalarea obstrucției/ ocluziei vasculare, cu scăderea consecutivă a aportului de oxigen, are loc migrarea/ infiltrarea neutrofilelor (*chemotactism*) în creierul lezat – infiltrat și de limfocite (inclusiv T citotoxice, tip ”natural Killer” - NK și B) – prin bariera hematoencefalică (BHE)/ ”unitatea neurovasculară”, urmată de traversarea acestora și de către macrofage [3,115].

În diferite etape din cadrul progresiei fenomenelor inflamatorii, prin implicarea unor celule imune (microglia activată în fagocit) și a astrocitelor [129] – cu acțiuni care se întrepătrund – are loc generarea de *factori de creștere, prostaglandine, leucotriene, interleukine, molecule de adeziune* [3,21,105,109,111,115].

Rolul inflamației în morfo-/fizio-patologia AVC ischemic nu este doar cel detrimental (predominant) ci și reparatoriu, respectiv de promovare a neuroprotecției, neuroplasticității, neurotroficității [80,107,111,116,121,134].

3.2.4. MECANISMELE MORȚII CELULARE

Principalele mecanisme ale morții celulare ce apar în urma injuriei cerebrale, reprezentate de ischemie, sunt [107,131,133]:

- Tipul I este reprezentat de **apoptoză** și **procesele apoptosis-like**
- Tipul II îl reprezintă **autofagia**
- Tipul III sau **necroza**

Necroza sau ”moartea celulară pasivă” [121], apare precoce (la câteva minute) de la instalarea brutală a ischemiei, prin edem celular și osmoliză [107,131]. Este declanșată de excitotoxicitate – prin compromiterea permeabilității membranelor celulare cu influxul

celular de apă și Na^+ , împreună cu stimularea receptorilor NMDA presinaptici, ceea ce duce la activarea sistemului calpainelor, dependent de Ca^{2+} [107,116,121].

Apoptoza este un proces activ, energofag, controlat genetic (un determinant major fiind activitatea genei p53), declanșat de semnale sau/și leziuni de la nivelul nucleului celular, având rolul de a ”controla numărul și calitatea celulelor pentru a menține organe funcționale” [107,116,121]. Dacă apoptoza este atât un proces fiziologic dar și patologic, **procesele apoptosiz-like** sunt întotdeauna patologice [121].

Anoikis – un alt mecanism al morții celulare – reprezintă un ”proces apoptosis-like indus de interacțiunile celulă-matrice extracelulară inadecvate” [9] și constă în ”detașarea celulelor de matricea extracelulară” (EMC), prin acțiunea MMP – enzime proteolitice cu rol în ”remodelarea matricei extracelulare” în condiții fiziologice; în ischemie sunt implicate MMP2 și MMP9 [111], ducând la distrugerea structurală a BHE, respectiv a unității neurovasculare [107,133,143].

Autofagia reprezintă un proces catabolic prin care se distrug, sub acțiunea enzimelor lizozomale, proteinele și organitele citoplasmice, atât în condiții fiziologice – pentru ”menținerea homeostaziei” celulare – cât și în condiții patologice (hipoxie, scăderea aportului de glucoză și aminoacizi). Este dependentă de nivelul și acțiunea ROS mitocondriale [127].

3.2.5. GLIOZA REACTIVĂ

Este un proces consecutiv – bivalent, sub aspectul contributivității sale pozitive sau negative activării imunologice a celulelor gliale (astrocite, microglii), ce apare în contextul răspunsului constant/ ”similar” al SNC la acțiunea unei injurii acute [146]. Produce ”pecetea” consecințelor ireversibile ale unei injurii asupra SNC, cu implicarea transformărilor structurale și biochimice ale BHE, prin Condroitin Sulfat proteoglicani (CSPG), opunându-se re-creșterii axonale [147].

Capitolul 4

ELEMENTE DE NEUROBIOLOGIE ȘI REFERITOARE LA ABORDĂRI FARMACOLOGICE ACTUALE ÎN AVC, CU ACCENT PE EXPERIENȚA DIN LITERATURĂ A UTILIZĂRII NEURO- BIO- TROFICULUI – DERIVAT DEPROTEINIZAT DIN SÂNGE DE VIȚEL – (ACTOVEGIN®) ÎN AFECȚIUNI NEUROLOGICE, ÎN PRINCIPAL ÎN TRATAMENTUL AVC ISCHEMIC

4.1. NOȚIUNI DE NEUROBIOLOGIE ÎN AVC

În AVC, background-ul fiziopatologic îl constituie ”exitotoxicitatea”, ”stress-ul oxidativ”, ”inflamația” și ”procesele apoptosis-like” [80]. Toate aceste procese bio-morfochimice, în mare parte cu acțiune detrimentală – dar nu numai [3], sunt incluse în entitatea

”*Damage mechanisms*” (”DM(s)”) [3,121,134]. În scopul ”contracării” [80,107,116,134] proceselor distructive ale DM, SNC dispune de o serie de procese biologice ”fundamentale” – pe de o parte, din păcate nu întotdeauna suficient de eficiente și pe de alta, nu de puține ori în relații extrem de complexe și complicate cu DM(s) – ce constituie ”activitatea edogenă de apărare” – EDA (”*Endogenous Defense Activity*”) [3,80,116,121,134], reprezentată de: ”*neurotroficitate, neuroprotecție, neuroplasticitate, neurogeneză*”, controlată (de asemenea) genetic [80,107,116,121,134]. Ultimile trei componente menționate sunt considerate ca elemente – dacă funcționează adecvat – suportive pentru așa numitul concept de ”Neurorecovery” (”Neuroreparația/ Neurorecuperarea”) [121].

Toate strategiile terapeutice în bolile neurologice, în general și pentru AVC ischemic, în particular, trebuie să vizeze ”modularea” subtilă (”up/ down regulation”) exogenă a componentelor EDA, prin mijloace farmacologice [107,116,121] și non-farmacologice.

Pentru a înțelege modul de acțiune al agenților farmacologici ce realizează ”noua paradigmă” [134] în abordarea terapeutică a bolilor neurologice, trebuie subliniat faptul că procesele fizio-patologice detrimentale din cadrul DM, ”împărtășesc” un ”background comun” cu procesele biologice de apărare din cadrul EDA [3,80,116,121,134].

Neuroprotecția endogenă apare imediat după injurie și atinge nivelul maxim la 72 de ore după debutul acesteia, moment numit ”fereastra (n.n. – terapeutică) timpurie” [121]. După 72 de ore de la injurie, intră în acțiune celelalte componente ale EDA, care durează săptămâni, sau luni; ”oricând după 72 de ore” ne aflăm în așa numita ”fereastră (n.n. – terapeutică) tardivă” [121]. În AVC, scopul terapiilor neuroprotectoare este de a ”preveni moartea neuronilor din zona de penumbră” [107].

4.2. CONCEPTUL DE MECANISM *MULTIMODAL* DE ACȚIUNE ȘI EFECTE *PLEIOTROPICE* ALE UNUI AGENT TERAPEUTIC FARMACOLOGIC

- *Efectul pleiotropic* se referă la ”capacitatea unui agent farmacologic de a controla”/ ”interfera”/ ”modula mai multe procese fiziopatologice din cadrul DM” [3,116,121,134].
- *Modul de acțiune multimodal* se referă la faptul că un agent farmacologic ”este capabil să moduleze simultan”/ ”în același timp două sau mai multe procese biologice din cadrul EDA” [116,121].

4.4. HEMODERIVATUL ULTRAFILTRAT DEPROTEINIZAT DIN SÂNGE DE VIȚEL (*Actovegin®*) – agent farmacologic cu efecte pleiotrope metabolice și neuroprotective

Medicamentul Actovegin® (Takeda Austria GmbH, Linz, Austria) este un valoros ”compus farmacologic neuro-bio-trofic” cu efecte benefice în AVC, deși datele publicate în literatura de specialitate nu sunt prea generoase în acest domeniu [3].

4.4.1. COMPOZIȚIA Actovegin®

Actovegin® este un produs hemoderivat/ hemodializat obținut din sânge de vițel, care prin două stadii de ultrafiltrare, devine un complex complet deproteinizat și fără antigene. Conține o mixtură de peste 200 de componente bioactive, cu greutate moleculară mică (sub 5kDa) [3,15,134,154-157], care le permite să străbată bariera hemato-encefalică BHE [3,15,158], respectiv unitatea neuro-vasculară, ajungând astfel în SNC. Tehnicile de

cromatografie au identificat pe lângă moleculele principale – IPOs (inozitol- fosfo-oligozaharide) – o serie de componente biologice [3,15,134,149,155,158,159]. Datorită complexității acestui spectru, nu este posibilă identificarea acțiunii unei unice molecule [155].

4.4.2. EFECTELE BIOLOGICE/ TERAPEUTICE ALE Actovegin®

- ✓ *Efecte neuroprotective* demonstrate de studii *in vitro* și *in vivo* [3,134,154-158,160]: ”creșterea neuronilor și a numărului de sinapse” *in vitro* (pe culturi de celule neuronale primare hipocampale recoltate de la șoareci) [3,134,154,156,157] și *in vivo* (la șoareci cu polineuropatie diabetică severă indusă) [134,156]; creșterea ”lungimii neuritelor”, a numărului de celule neuronale și sinapse excitatorii [3,154,155,158,160].
- ✓ *Efecte metabolice*:
 - ameliorează metabolismul energetic, consumul de oxigen și glucoză la nivel tisular, demonstrat *in vivo*, la nivelul neuronilor ischemiați din hipocamp, unde se integrează aria cerebrală reponsabilă cu procesele cognitive (memoria și învățarea spațială) [134,162].
 - exercită o acțiune ”insulin-like” – ILA (*insulin-like activity*) prin componentul său principal – IPOs, care facilitează transportul glucozei la nivelul BHE prin două proteine transportoare (GLUT1 și, respectiv GLUT2) [3,15,134,149].
- ✓ *Efecte antiischemice*

Se exercită prin augmentarea consumului de oxigen și glucoză tisulare, a metabolismului energetic și protecția împotriva acidozei, prin scăderea acumulării de acid lactic [3,15,154,157,160].

- ✓ *Efecte pleiotropice*, prin ”capacitatea de a interfera” favorabil cu procesele fiziopatologice de la nivelul SNC, generate de o injurie – DM (damage mechanisms) [3,80,107,116,121,134].
1. Efecte de **contracurare a stress-ului oxidativ** [3,15,134,154,158,162,163] datorită acțiunii de inhibare a enzimei nucleare poli- ADP- ribozo- polimerază (PARP) [3,134,156].
 2. Efecte de **combatere a proceselor inflamației**, prin ”modulare”/ ”activarea” factorului nuclear transcripțional **NF-kB** [3,134,157,161], implicat atât în verigile inflamației dar având rol important și în *neuroprotecție* [134,157], prin medierea de către citochinele pro- inflamatorii – TNF α (factorul de necroză tumorală) [3,121,134] – *via* factorii de creștere neuronală.
 3. Efecte de **reducere a proceselor apoptotice** induse de β amiloid peptidele ($A\beta_{25-35}$) [3,134,154,155].
- ✓ *Efecte biotrofice* la nivelul tegumentului și tesutului subcutanat [3].

4.4.4. INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII ale Actovegin®

- Afecțiuni vasculare și trofice-degenerative cerebrale [175,176].
- AVC ischemice [157,175,176].

- Tulburările cognitive vasculare (vascular cognitive impairment – VCI) [177] sau/și tulburările cognitive post- stroke (post stroke cognitive impairment – PSCI) [157].
- Polineuropatia periferică diabetică simptomatică [160].
- Boala cronică arterială ocluzivă periferică [175].
- Ulcer varicos [175,179].
- Profilaxia și tratamentul leziunilor cutanate și mucoase post-iradiere (dermite și cistită, postradice [134,159].

4.4.5. EFECTE ADVERSE ale Actovegin®

”Profilul de siguranță” al Actovegin® este favorabil, din anii ’60, de când se fac studii clinice în care este implicat, nu s-au înregistrat ”îngrijorări inacceptabile” privind siguranța în administrare [157]. Efectele adverse sunt rare, fiind, în principal determinate de reacțiile alergice [175,176].

II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Capitolul 5

IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE

Scopul principal al cercetării noastre doctorale este de a studia și cuantifica influența efectelor tratamentului cu hemoderivat deproteinizat din sânge de vițel (conținut de medicamentul Actovegin®) asupra *rezultatelor neuro-reabilitative* – ale unui grup de pacienți cu AVC ischemic în stadiile subacut/ subcronic (mai precis între 2 și 16 săptămâni de la debutul evenimentului vascular), aflați la primul astfel de eveniment și la prima internare într-o secție clinică de Recuperare Neurologică– exprimate prin valorile unor scale de evaluare clinico-funcțională recunoscute internațional și implementate în cercetarea științifică. **Scopurile secundare** propuse sunt de a evalua dinamica sindromului biologic inflamator sub tratamentul cu Actovegin® pe o perioadă de cca. 4 săptămâni, respectiv de a aprecia profilul de siguranță al medicamentului la pacienții incluși în lotul de studiu.

Obiectivul general al acestei teme de cercetare îl reprezintă realizarea unui *studiu comparativ între două loturi/ grupuri de pacienți cu AVC ischemic în stadii subacut/ subcronic* (aflați la primul eveniment vascular și la prima internare într-o secție clinică de Recuperare Neurologică) – lotul/grupul de studiu, care a primit tratament cu Actovegin®, pe lângă terapia de recuperare standardizată și individualizată și respectiv, lotul / grupul de control (martor),

care a primit doar tratament de recuperare în formulă standardizată și individualizată – adaptate statusului funcțional și patologic general, în timpul spitalizării de aproximativ 4 săptămâni.

Pentru realizarea obiectivului general, au fost parcurse o serie de **obiective științifice**, cu dispoziție secvențial-cronologică:

- ✓ Obținerea aprobărilor de la Comisiile de Etică ale celor două spitale unde s-a desfășurat cercetarea doctorală: Spitalul Clinic de Urgență "Bagdasar-Arseni" (SCUBA), respectiv, Spitalul Clinic Județean de Urgență Ilfov (SCJU Ilfov), în vederea derulării cercetării;
- ✓ Realizarea, prezentarea, completarea și semnarea, de către toți pacienții incluși în studiu (sau de către aparținători – rude de gradul I/ reprezentanți legali – în cazul în care pacientul nu prezenta o disponibilitate cognitivă optimă) a Consimțământului informat al pacientului.
- ✓ Depunerea documentației solicitate la autoritatea națională în domeniul medicamentului, de pe lângă Ministerul Sănătății din România, respectiv *Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (ANMDM)*, unde am obținut acordul și înregistrarea ca "studiu clinic non-intervențional";
- ✓ Utilizarea de scale standardizate și recunoscute în domeniul cercetării medicale internaționale, pentru evaluarea clinico-funcțională a pacienților;
- ✓ Recoltarea de probe de sânge pentru analize de laborator uzuale;
- ✓ Interpretarea și coroborarea tuturor rezultatelor determinărilor (clinico-funcționale și paraclinice) efectuate.
- ✓ Realizarea, printr-o amplă documentare bibliografică, a unei reviste sistematice de literatură, privind efectele și utilizarea Actovegin® în AVC ischemic, revistă de documentare valorificată în cadrul articolului publicat în *volumul 22, issue 9/2020 "International Journal of Molecular Science" (IJMS)*, jurnal cotate *ISI Thomson Reuters, factor de impact 4,556 [183]* – **Firan F.C.**, Romila A., Onose G. Current Synthesis and Systematic Review of Main Effects of Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3181. Doi:10.3390/ijms21093181 [3].
- ✓ Publicarea rezultatelor parțiale ale studiului clinic comparativ din cadrul temei de cercetare doctorală în revista **Practica Medicală** – "*The Romanian Journal of Medical Practice*" (RJMP), volumul XV, numărul 2 (71) din 2020, revistă acreditată CNCSIS B+ [184] – **Firan F.C.**, Blendea C.D., Onose G. Our Research Regarding Neurorehabilitation Outcomes of The Treatment with Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Subacute/ Subchronic Stages of Ischemic Stroke Patients – Preliminary Results. *Ro J Med Pract.* 2020; 15(2): 218-226. DOI: 10.37897/RJMP.2020.2.17 [15].

Capitolul 6

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Cercetarea științifică expusă în cadrul Tezei de Doctorat este concretizată și structurată pe 4 Studii, astfel :

- **Studiul I** – s-a bazat pe fundamentarea teoretică conceptuală și bibliografică a abordării domeniului cercetat și s-a concretizat prin stabilirea unui plan cadru de desfășurare și respectiv, prin realizarea unei solide baze de documentare științifică.

Acest prim demers de studiu s-a concretizat prin atingerea a două deziderate propuse:

1) Înregistrarea, pe baza aprobării obținute a ”Studiului clinic non-intervențional” în evidența ANMDM – ce a fost precedată de metodologia de depunere a documentației științifice – cu numărul: 38032 E / 19.09.2016, intitulat: ”Cercetări personale cu privire la influențarea (ameliorarea) rezultatelor neuroreabilitative ale administrării medicamentului Actovegin® la pacienți cu AVC ischemic de novo în stadiul subacut/ subcronic ”.

2) Realizarea unei reviste sistematice de literatură, privind efectele și utilizarea Actovegin® în AVC ischemic, revistă de documentare valorificată în cadrul articolului publicat în IJMS (revistă cotate ISI Thomson Reuters, factor de impact 4,556).

- **Studiul II** – pe care l-am conceput ca o analiză statistică descriptivă a lotului martor evaluat prospectiv și retrospectiv intitulat: ”Analiza eficienței ansamblului terapeutic-recuperator la lotul martor/ de control ”. Acest lot martor cuprinde 40 de pacienți.
- **Studiul III** – analiza statistică descriptivă și comparativă a celor două loturi (de studiu și martor, cu cele două subploturi – martor-prospectiv, respectiv, martor-retrospectiv), intitulat: ”Cercetări personale privind rezultatele neuroreabilitative ale tratamentului cu Actovegin® la pacienți cu AVC ischemic în stadiile subacut/ subcronic – rezultate preliminare” realizat pe 66 de pacienți și publicat în formulă restrânsă din motive editoriale în RJMP (revistă indexată în BDI), vol. XV, No 2(71), din 2020.
- **Studiul IV** – cuprinde date actualizate prin suplimentarea numărului de pacienți (la 75), precum și evaluarea pe un panel extins de scale funcționale, intitulat: ”Cercetări personale privind rezultatele neuroreabilitative ale tratamentului cu Actovegin® la pacienți cu AVC ischemic în stadiile subacut/ subcronic – rezultate finale ale cercetării clinice doctorale actualizate”.

6.1. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Cercetarea clinică s-a desfășurat în perioada noiembrie 2014 - iunie 2020, în două centre: Secția Clinică de Recuperare Neuro-Musculară a SCUBA, respectiv Secția Clinică RMFB – Compartimentul de Recuperare Neurologică a SCJU Ilfov. Ne-am propus să efectuăm un studiu exclusiv prospectiv (prin evaluarea prospectivă și a întreg lotului martor), dar în circumstanțele existenței factorilor limitativi ai cercetării, pentru creșterea puterii statistice, am înglobat în lotul pacienților martori un sub-grup de pacienți evaluați retrospectiv – prin

consultarea Foilor de observație clinică generală, din arhiva SCUBA – care au fost internați în Secția Clinică de Recuperare Neuro-Musculară în perioada noiembrie 2014 – decembrie 2017.

Numărul total de pacienți evaluați a fost de 75, împărțiți astfel :

- Lotul de studiu (exclusiv prospectiv) compus din 35 de pacienți.
- Lotul martor – total, compus din 40 de pacienți, stratificați în două sub-grupuri:
 1. Sub-lotul martor prospectiv, ce cuprinde 18 de pacienți,
 2. Sub-lotul martor retrospectiv, ce cuprinde 22 de pacienți.

Premergător înrolării și evaluării pacienților în studiu, am efectuat demersurile științifice și administrative pentru a obține aprobările demarării și desfășurării cercetării clinice, acordate de Comisiile de Etică a celor două spitale sus-amintite, respectiv: *avizul comisiei de Etică a SCUBA (Nr: 3090/ 21.11.2014) și avizul Comisiei de Etică a SCJU Ilfov (Nr:12403/ 21.11.2014).*

6.1.1. CRITERII DE INCLUDERE ȘI DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR

Criterii de includere (pentru ambele loturi):

- de ambele sexe,
- cu vârsta peste 18 ani,
- aflați la primul AVC ischemic subacut/subcronic (între 2-16 săptămâni de la debutul evenimentului vascular), în teritoriul arterei cerebrale medii (ACM) / arterei cerebrale anterioare (ACA)/arterei cerebrale posterioare (ACP)/altui teritoriu sistemul arterial vertebro-bazilar (VB), cu un volum $\geq 4 \text{ cm}^3$,
- aflați la prima internare într-o secție de Recuperare,

Criterii de includere speciale pentru lotul de studiu:

- care nu au primit (în perioada acută) sau nu primesc concomitent altă medicație neuroprotectoare / neurotropă .

Criterii de excludere (pentru ambele loturi):

- vârsta sub 18 ani,
- sarcina sau/ și lactația,
- comorbidități severe, decompensate sau cu potential iminent de decompensare: insuficiență cardiacă, respiratorie, renală, hepatică, boli neoplazice.
- afecțiuni ortopedice invalidante (traumatisme de membre sau de bazin), care fac imposibilă evaluarea funcțională corectă,
- traumatisme cranio-cerebrale majore (TCC)/ traumatisme vertebro-medulare (TVM) concomitente,
- alte afecțiuni grave ale SNC: Scleroză Multiplă avansată, boli infecțioase, demență severă,

Criterii de excludere speciale pentru lotul de studiu:

- pacienți cu contraindicație la Actovegin® (reacție alergică cunoscută),
- terapii cu alte preparate biologice neuroprotectoare (cerebroproteine) în stadiile acut/subcronic ale AVC ischemic,
- refuzul pacientului de a i se administra medicamentul,
- refuzul pacientului de a i se administra tratament perfuzabil (intravenos),
- pacienți ce nu au putut suporta costurile tratamentului, în eventualitatea în care medicamentul nu a fost disponibil la farmacia spitalului.

Pacienții au fost evaluați clinic general, funcțional (cu ajutorul scalelor de evaluare funcțională standardizate) și biologic, la internare și la externare, pe parcursul internării care a fost de aproximativ 4 săptămâni, direct dependentă de perioada de spitalizare permisă de Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Cei din lotul de studiu au primit foarte curând după internare, tratament cu Actovegin® sub formă injectabilă – o perfuzie i.v zilnic cu 2 fiole Actovegin® (400 mg/zi) în 250 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% – timp de 2 săptămâni, urmat de încă 2 săptămâni de administrare Actovegin®, forma orală – 3 dj/ zi (600 mg/ zi).

6.1.2. TERAPII CONCOMITENTE PERMISE

✚ Pacienții ambelor loturi au primit în timpul internării **tratament de recuperare complex, kinetologic și fizioterapic** analitic și adaptat statusului funcțional individual și comorbidităților (care au acționat, uneori, limitativ)

- logopedie sau/ și psihoterapie
- *Tehnici de ortezare a membrului superior sau/ și inferior plegice.*
- *Tehnici de ergoterapie*
- *Învățarea folosirii corecte a dispozitivelor asistive ale mersului.*

✚ **Terapii medicamentoase** folosite conform ghidurilor terapeutice în vigoare:

- suportive de echilibrare hidro-electrolitică sau/ și metabolică,
- terapii ale comorbidităților (statine, anticoagulante, antiagregante plachetare, normotensoare, antiaritmice, tonicardice, coronarodilatatoare, antidiabetice orale, antidementive, antidepresive, antibioterapie, antiseptice urinare),
- terapia de prevenire a trombozei venoase profunde (TVP), acolo unde a fost cazul,
- antialgice, antiinflamatoare nesteroidiene,
- gastroprotectoare,
- analogi de receptori GABA (acid gamaaminobutiric), sedative, hipnotice, dacă au prezentat indicație, miorelaxante centrale (baclofen).

✚ **Alte terapii și măsuri de ordin general:**

- Tehnici de nursing ale pacientului imobilizat la pat, unde a fost cazul,
- Îngrijirea stomelor traheale sau/ și gastrice, unde a fost cazul,
- Managementul vezicii urinare și colonului neurogene,
- Oxigenoterapie, aerosoloterapie, unde a fost cazul.

6.1.3. TERAPII MEDICAMENTOASE CONCOMITENTE NEPERMISE

Pacienților din lotul de studiu nu li s-au administrat terapii farmacologice cu viză neuroprotectivă/ neurotropă: cerebropeptide, vitamine din grupul B, acid alfa-lipoic, citicolică, etc.

6.1.4. EVALUAREA CLINICĂ ȘI FUNCȚIONALĂ A PACIENȚILOR

S-a realizat la internare și la externare (după aproximativ 4 săptămâni). Pacienții lotului de studiu și cei din sub-lotul martor prospectiv au fost evaluați anamnestice, prin examenul obiectiv general pe aparate și sisteme, al aparatului neuro-mio-artro-chinetic și printr-un panel exhaustiv (12 la număr) de instrumente (scale) standardizate funcționale, recunoscute și implementate în activitatea de cercetare medicală, care evaluează aproape întreg spectrul de disfuncții apărute în AVC. Valorile acestor scale și evoluția lor, reprezintă *parametrii de evaluare/eficacitate primari/principali*.

1. Scale de evaluare a nivelelor de infirmitate/ dizabilitate, activitate și participare

- *Evaluarea independenței funcționale (Functional Independence Measure FIM™) – scorul/scale FIM, cu subscalele FIM motor (FIM m), respectiv FIM cognitiv (FIM c) [39].*
- *Indicele Barthel [39]*
- *Scorul/ Scala Rankin (a dizabilității) modificată – modified Rankin (Disability) scale/score (mR(D)) [39]*
- *Scala GOS (Glasgow Outcome Scale) [39,190]*
- *Scala GOS-E (Glasgow Outcome Scale- Extended) [192]*
- *Scala de evaluare a independenței în activitățile zilnice (ADL)/ Indicele Katz [195]*
- *Scala de evaluare a activității zilnice instrumentale – Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) [198]*

2. Scale de evaluare a funcțiilor cognitive/ comportamentale, respectiv de comunicare

- *Chestionarul Folstein – “Mini Mental State”/ Mini Mental State Examination (MMSE) [39]*
- *Scala de evaluare cuantificată orientativă a tulburărilor de limbaj (Whurr Aphasia Screening Test) (după Whurr, completată și adaptată – cu interpretarea scorurilor aproximativă/ simplificată) [39]*

3. Scala specifică de evaluare a calității vieții în stroke – *Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) [75]*

Considerăm că prin folosirea acestui panel exhaustiv de scale funcționale am acordat un plus de originalitate cercetării științifice, implementând astfel, un element inovativ.

Pacienții din sub-lotul martor retrospectiv au fost evaluați prin consultarea Foilor de observație, de unde s-au extras date demografice, de topografie și localizare emisferică a AVC, comorbidități, parametri biologici, iar evaluarea funcțională s-a realizat prin consultarea setului de scale utilizat în Secția Clinică Recuperare Neuro-Musculară a

SCUBA, dedicat evaluării pacientului cu AVC și anume: FIM m, FIM c, FIM total (FIM t), GOS, MMSE, m Rankin.

6.1.5. *EVALUAREA PARAMETRIILOR BIOLOGICI (Parametrii de evaluare/eficacitate secundari)* s-a realizat prin determinarea la internare și la externare a: Vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), fibrinogenului, leucocitelor și procentului de neutrofile.

6.1.8. *METODOLOGIA STATISTICĂ*

Pentru prelucrarea și interpretarea datelor, s-au folosit următoarele teste și metode statistice [185-187]:

- Calcule de statistică elementară: medii, mediane, deviații standard
- Coeficienți de corelație Pearson
- Teste statistice: - *t independent-samples* și *t în perechi (t paired)*
 - **Mann Whitney**
 - **Wilcoxon**
- Testul de normalitate **Kolmogorov-Smirnov**
- Testul **Hi pătrat** – pentru stabilirea asocierii între două variabile binare (lotul martor/studiu; statusul îmbunătățit/ neîmbunătățit)

Am calculat "mărimea efectului" (**effect size**) tratamentului cu Actovegin®, pentru a discrimina gradul de îmbunătățire a scorurilor funcționale datorat exclusiv efectului tratamentului cu Actovegin® (adițional evoluției naturale) și NNT(*number needed to treat*). La lotul de studiu am calculat "**eficiența**" **tratamentului**, pentru toate cele 12 scale de evaluare. Am folosit și algoritmul de clasificare (*Cluster Analysis*) – bazat pe distanța dată de **coeficientul de corelație Pearson** și pe **metoda centroizilor**.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul **SPSS** "Statistical Package for Social Sciences" versiunea 16 și versiunea 24 (accesată pe 29-30.05.2020, respectiv pe 06-08.05.2020) pentru Windows®, Microsoft Excel® 2007 și Epi Info® versiunea 3.3.2..

Capitolul 8

STUDIUL II – ANALIZA EFICIENȚEI ANSAMBLULUI TERAPEUTICO-RECUPERATOR LA LOTUL MARTOR/DE CONTROL

8.1. Introducere – ipoteză de lucru și obiective specifice

Să evaluăm evoluția/ eficiența tratamentului de recuperare complex la lotul martor/de control, pentru a putea discrimina ulterior, pe cât posibil, ameliorarea funcțională (dacă aceasta există) generată de fiecare din cele două terapii neuroprotective – farmacologică și respectiv, kineziologică.

8.2. Pacienți și metode

Întregul lot martor/ de control cuprinde, ca atare, 40 de pacienți, stratificați astfel:

- Sub-lotul martor prospectiv (LMp), care cuprinde 18 de pacienți.
- Sub-lotul martor retrospectiv (LMr), care cuprinde 22 de pacienți.

8.4. Discuții

Evoluția scorurilor la nivelul scalelor de evaluare clinico-funcțională:

FIMm – s-a pornit de la valori medii care nu au diferit statistic semnificativ, valorile la externare fiind asemănătoare la cele două sub-loturi. În ceea ce privește evoluția valorilor la externare vs. internare, aceasta a fost semnificativă statistic la ambele sub-grupuri ($p < 0.001$, dat de testul t în perechi, CI 95% între 4 și 7.1 puncte – la LMp; $p = 0.006$, cu CI 95% între 0.8 și 6.2 puncte)

FIMc – nu au existat diferențe semnificative statistic între valorile medii ale celor două sub-loturi, nici la internare, nici la externare. Diferențele între valorile medii ale FIMc la externare vs. internare au fost semnificative statistic, doar la LMr ($p < 0.001$, CI 95% între 0.62 și 1.56 puncte).

FIMt (într-o sinteză anticipativă, detalii ale acestui item fiind prezentate, așa cum am anunțat în mod repetat, mai înainte) – ambele sub-loturi au avut evoluții favorabile, cu îmbunătățirea valorilor scorurilor, diferențele externare vs. internare, fiind semnificative statistic ($p < 0.001$ pentru LMp, cu CI 95% între 4.15 și 7.96, respectiv $p = 0.002$ pentru LMr, cu CI 95% între 1.93 și 7.34)

În ceea ce privește scalele **GOS** și **m Rankin**, nu au existat diferențe semnificative statistic între mediile valorilor la internare, nici la externare, în ambele sub-loturi dar evoluția a fost cvasiconstantă pe parcursul internării, la evaluarea prin aceste două scale.

MMSE – la internare au existat diferențe semnificative între valorile celor două sub-loturi, iar evoluția a fost cvasistaționară.

8.5. Concluzii

Am considerat previzibile rezultatele analizei lotului martor, întrucât pacienții au urmat în timpul spitalizării tratament complex de recuperare, adaptat nevoilor funcționale, al cărui efect terapeutic s-a concretizat în ameliorarea semnificativă statistic a scorurilor motorii, parțial și a celor cognitive (evaluate prin scorul FIMc), la care a intervenit adițional fenomenul de evoluție spontană favorabilă a deficitelor funcționale. Scala MMSE de evaluare cognitivă și comportamentală, nu și-a modificat valorile semnificativ, probabil, atât din cauza lipsei terapiei farmacologice specifice, cât și din cauza duratei, relativ scurte a perioadei de evaluare.

Capitolul 10

STUDIUL IV – CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND REZULTATELE NEUROREABILITATIVE ALE TRATAMENTULUI CU ACTOVEGIN® LA PACIENȚI CU AVC ISCHEMIC ÎN STADIILE SUBACUT/ SUBCRONIC – REZULTATE FINALE ALE CERCETĂRII CLINICE DOCTORALE ACTUALIZATE

10.4. Sumarizare (rezultate) și discuții

În ceea ce privește distribuția parametrilor demografici, ambele loturi au fost omogene sub aspectul distribuției pe sexe (au predominat femeile), mediul de proveniență (au predominat pacienții din mediul urban) și vârstei – la lotul martor (LM) vârstele pacienților au fost între 44 și 88 ani, cu media = 68,6 ani (SD=10,38) și mediana=69 ani și respectiv, la lotul de studiu (LS) au fost între 34 și 94 ani, cu media=69,5 ani (SD=13,12) și mediana=70 ani (Tabelul 10.3)

Tabelul 10.3. Valorile minime, maxime, medii, deviațiile standard corespunzătoare și mediane ale vârstelor pacienților celor două loturi

Lotul (martor/studiu)	N	Report				
		Minimu m	Median	Maximu m	Mean	Std. Deviation
martor	40	44	69.00	88	68.60	10.384
studiu	35	34	70.00	94	69.49	13.125
Total	75	34	70.00	94	69.01	11.669

Histogramele vârstelor pacienților din cele două loturi, sunt:

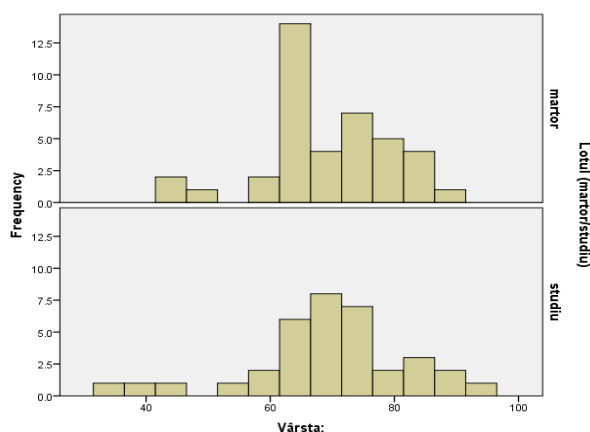


Figura 10.1. Diagrama reprezentând histogramele vârstelor pacienților

Perioada de spitalizare a fost în medie de 19,9 zile (SD = 8,16 zile) la pacienții din LM și respectiv, de 23,57 zile (SD = 8,21) la pacienții din LS, cu diferență semnificativă statistic între loturi ($p = 0,029$ dat de testul t).

Topografia cea mai frecvent întâlnită a fost în teritoriul arterei cerebrale medii (ACM) – la 26 de pacienți din LM, respectiv, la 36 de pacienți din LS – , localizarea a fost predominant în emisferul drept.

Mecanismul de producere a AVC ischemic a fost predominant prin aterotromboză, urmat de cel cardioembolic. S-au întâlnit cauze rare de producere a ischemiei cerebrale (disecție și respectiv, tromboză operată de arteră carotidă internă (ACI), vasospasm în teritoriul ACM, secundar HSA).

Principalele comorbidități întâlnite la pacienții incluși în acest studiu se regăsesc printre factorii de risc majori al AVC ischemic – HTA, diabetul zaharat, ateromatoza

carotidiană, fibrilația atrială cronică și paroxistică, dislipidemia Epilepsia a fost prezentă la 4 pacienți din LS iar administrarea tratamentului cu Actovegin® a oferit un profil de siguranță foarte bun.

La evaluarea scalelor de evaluare clinico-funcțională s-a constatat:

Scorul **FIMm** a avut valori la internare care ne permit să afirmăm omogenitatea loturilor. Situația s-a menținut și la externare, când nu au existat diferențe semnificative statistic între loturi deși, atât la LM cât și la LS au existat evoluții ale scorului, înalt semnificative statistic ($p < 0,001$, prin testul t "în perechi", la *ambele*) cu CI 95% între 2,85 și 6,05 puncte (la LM), respectiv, între 14,41 și 20,62 puncte (la LS).

Tabelul 10.13. Calculul valorii p dată de testul t "în perechi" la LM

		Paired Differences							Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	
Pair 1	FIM Motor externare - FIM Motor internare	4.450	4.987	.788	2.855	6.045	5.644	39	.000

a. Lotul (martor/studiu) = martor

Hypothesis Test Summary			
Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1 The median of differences between FIM Motor internare and FIM Motor externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.14. Calculul valorii p testul rangurilor Wilcoxon la LM

Tabelul 10.14. Calcularea valorii p prin testul t "în perechi"

		Paired Differences							Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	
Pair 1	FIM Motor externare - FIM Motor internare	17.514	9.018	1.524	14.417	20.612	11.490	34	.000

a. Lotul (martor/studiu) = studiu

Hypothesis Test Summary			
Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1 The median of differences between FIM Motor internare and FIM Motor externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.15. Calcularea valorii p prin testul Wilcoxon la LS

În aceste condiții, am remarcat o creștere mai accentuată a valorilor mediane (medii) la pacienții LS vs. cei ai LM, mai ales că pacienții LS au prezentat la internare valori medii mai mici ale scorului, comparativ cu cei din LM (reprezentată în box-plot-ul de mai jos).

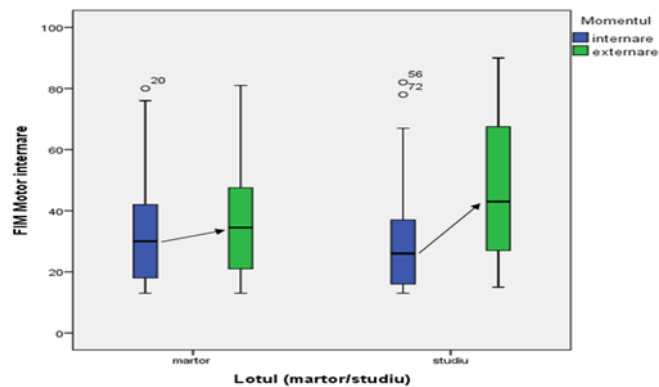


Figura 10.16. Box plot cu reprezentarea evoluției medianelor (și mediilor) valorilor FIMm la ambele loturi

Scorul **FIMc** a avut o situație și evoluție asemănătoare cu precedentul, înregistrându-se diferențe semnificative statistic între valorile de la externare comparativ cu cele de la internare la *ambele loturi* ($p < 0,001$), prin testul Wilcoxon la LM, respectiv prin testul t ”în perechi” la LS, cu CI 95% de la 2,47 la 3,93 puncte.

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between FIM Cognitiv internare and FIM Cognitiv externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.20. Calculul valorii p prin testul Wilcoxon la LM

Tabelul 10.18. Calculul valorii p prin testul t ”în perechi” la LS

		Paired Samples Test ^a							
		Paired Differences				95% Confidence Interval of the Difference		t	df
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean		Lower	Upper		
Pair 1	FIM Cognitiv externare - FIM Cognitiv internare	3.200	2.112	.357		2.475	3.925	8.965	34
									.000

a. Lotul (maritor/studiu) = studiu

Având mediile și medianele apropiate numeric, am reușit să reprezentăm grafic evoluția comparativă a celor două loturi (prin diagrama cu "box-plot"-uri și am constatat o evoluție relativ staționară a valorilor scorului la pacienții din LM, vs. cei din LS, care au prezentat o creștere mai accentuată a valorilor, mai ales, că pacienții care au primit tratament cu Actovegin® au pornit de la valori mai mici ale scorului, comparativ cu cei din LM.

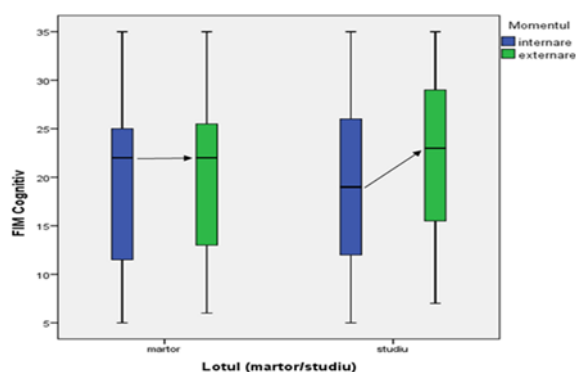


Figura 10.21. Box plot cu reprezentarea evoluției medianelor (și mediilor) valorilor scorurilor FIMc la ambele loturi

Valorile **FIMt** au avut valori aproape similare la internare la pacienții ambelor loturi, dar la externare au diferit semnificativ statistic ($p=0,031$ dat de testul t), în favoarea LS.

Tabelul 10.22. Calcularea valorii p prin testul t (cu ajutorul testului Levene)

		Independent Samples Test							
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means			
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper
FIM Total externare	Equal variances assumed	.237	.628	-2.196	73	.031	-13.100	5.964	-24.987 -1.213
	Equal variances not assumed			-2.189	70.542	.032	-13.100	5.985	-25.035 -1.165

S-au obținut valori ale scorului la externare diferite semnificativ față de internare la *ambele loturi* ($p<0,001$ prin testul t "în perechi") cu CI 95% între 3,61 și 6,94 puncte pe scara FIMt (pentru LM), respectiv între 17,2 și 24,1 puncte pe scara FIMt (pentru LS).

Tabelul 10.23. Calculul valorii p prin testul t "în perechi" pentru LM

Paired Samples Test ^a							
Paired Differences							
Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower Upper		t	df	Sig. (2-tailed)

Pair 1	FIM Total externare - FIM Total internare	5.275	5.189	.820	3.616	6.934	6.430	39	.000
--------	--	-------	-------	------	-------	-------	-------	----	------

a. Lotul (martor/studiu) = martor

Tabelul 10.24. Calculul valorii p prin testul t "în perechi" pentru LS

		Paired Samples Test ^a							
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2- tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	FIM Total externare - FIM Total internare	20.714	10.002	1.691	17.279	24.150	12.253	34	.000

a. Lotul (martor/studiu) = studiu

În ceea ce privește scala **GOS** (scală cu puțini itemi), distribuția valorilor la externare vs. internare la pacienții *LS* a fost diferită semnificativ statistic comparativ cu distribuția pacienților din *LM* ($p=0,002$, prin testul t "hi-pătrat"). Se cuvine să precizăm că cea mai mare parte a pacienților incluși în studiu a avut valoarea "3" la evaluarea GOS la internare și nu s-au obiectivat diferențe semnificative ale valorilor la internare, între cele două loturi.

În privința valorilor scorurilor scalei GOS-E, distribuția acestora la externare diferă semnificativ de cea de la internare (valoare $p = 0,002$ calculată cu testul hi-pătrat), în *LS* vs. *LM*.

În ceea ce privește evaluarea prin scala **mRankin**, pacienții incluși în *LS* au fost distribuiți mai mult în trepte de scor ce au evidențiat un grad mai avansat de disfuncționalitate comparativ cu cei din *LM*. Distribuția valorilor mRankin modificat la externare diferă semnificativ de cea de la internare (valoare $p < 0,001$ calculată cu testul hi-pătrat) la *LS*

Evoluția valorilor scalei **MMSE** a fost semnificativă statistic la ambele loturi, dar valoarea p a fost mai mică la *LS* vs. *LM* ($p=0,001$ vs. 0,042), dată de testul Wilcoxon.

Tabelul 10.39. Calculul valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon pentru LM

		Test Statistics ^{a,b}	MMSE internare - MMSE externare
Z			-2.032 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)			.042

a. Lotul (martor/studiu) = martor
b. Wilcoxon Signed Ranks Test
c. Based on positive ranks.

Tabelul 10.41. Calculul valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon pentru LS

Test Statistics^{a,b}

	MMSE internare - MMSE externare
Z	-3.421 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Lotul (martor/studiu) = studiu
b. Wilcoxon Signed Ranks Test
c. Based on positive ranks.

Evoluția valorilor indicelui **Barthel** a fost înalt semnificativa statistic ($p < 0,001$, dat de testul Wilcoxon), la ambele loturi.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between Barthel index internare and Barthel index externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.33. Calculul valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon (pentru ambele loturi)

Scala **ADL** a generat valori la externare ale cărei mediane au diferit semnificativ statistic de cele obținute la internare, pentru ambele loturi ($p = 0,002$ pentru LM, respectiv $p < 0,001$ pentru LS, prin testul Wilcoxon).

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between ADL internare and ADL externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.002	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.36. Calculul valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon la LM

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between ADL internare and ADL externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.37. Calculul valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon la LS

Putem afirma existența unei îmbunătățiri constatate la LS printr-o medie a valorilor scalei **IADL** care s-a dublat, la externare față de internare, comparativ cu media valorilor de la LM care a rămas aproape aceeași (Talelele 10.53, respectiv 10.54.).

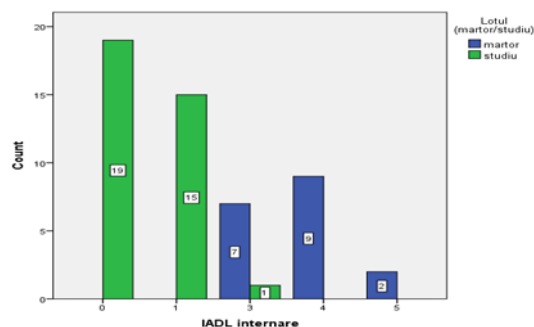


Figura 10.38. Distribuția pacienților celor două loturi în funcție de valorile scorurilor obținute pe scala IADL la internare

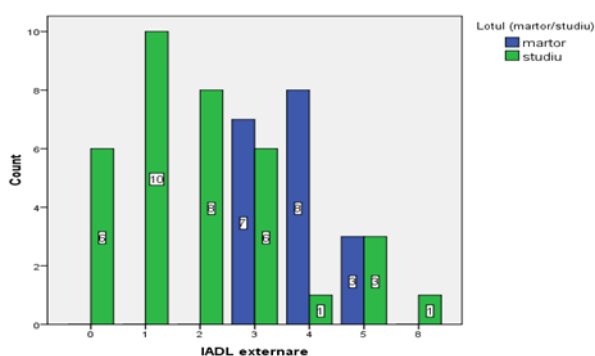


Figura 10.39. Distribuția pacienților celor două loturi în funcție de valorile scorurilor obținute pe scala IADL la externare

Tabel 10.53. Valorile scalei IADL la internare (valori minime, maxime, m., med. și SD)

Report						
IADL internare						
Lotul (martor/studiu)	N	Minimum	Median	Maximum	Mean	Std. Deviation
martor	18	3	4.00	5	3.72	.669
studiu	35	0	.00	3	.51	.658
Total	53	0	1.00	5	1.60	1.668

Tabel 10.54. Valorile scorurilor obținute pe scala IADL la externare (valori minime, maxime, m. med. și SD)

Report						
IADL externare						
Lotul (martor/studiu)	N	Minimum	Median	Maximum	Mean	Std. Deviation
martor	18	3	4.00	5	3.78	.732
studiu	35	0	2.00	8	2.03	1.774
Total	53	0	3.00	8	2.62	1.712

Și valorile scalei SS-QOL au înregistrat creșteri semnificative statistic la *ambele loturi* ($p < 0,001$, prin testul t) (Talelele 10.59., respectiv 10.60.), suplimentar se observă o creștere aparent mai accentuată a valorilor SS-QOL pentru LS, chiar dacă media este ceva mai scăzută decât media valorilor pentru LM (diagrama 10.42)..

Tabelul 10.59. Calculul valorii p cu ajutorul testului t la LM

		Paired Samples Test ^a							
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	SS-QOL externare - SS-QOL internare	19.944	17.946	4.230	11.020	28.869	4.715	17	.000

a. Lotul (martor/studiu) = martor

Tabelul 10.60. Calculul valorii p cu ajutorul testului t la LS

		Paired Samples Test ^a							
		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	SS-QOL externare - SS-QOL internare	42.914	21.710	3.670	35.457	50.372	11.694	34	.000

a. Lotul (martor/studiu) = studiu

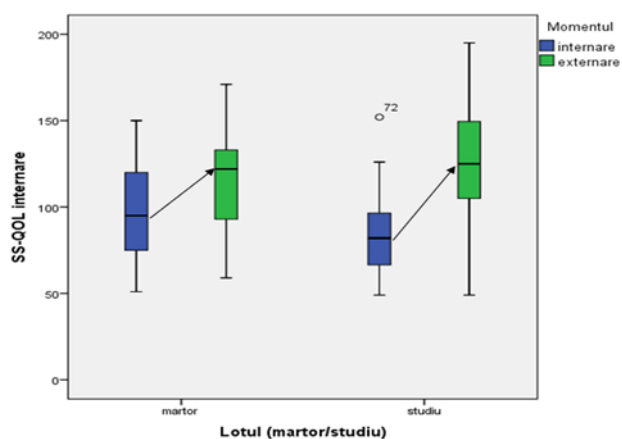


Figura 10.42. Diagrama cu evoluțiile valorilor mediane (/medii) ale SS-QOL la ambele loturi

În ceea ce privește comportamentul statistic al scalei **Aphasia Screening Test** – varianta adaptată și simplificată, evaluarea scorului numeric determină diferențe semnificative statistic ($p < 0,001$ pentru LS, prin testul Wilcoxon) la LS vs. LM. (Figurile 10.48. și 10.49.).

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between samples Whurr internare and Whurr externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.059	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.48. Calcularea valorii p cu ajutorul testului Wilcoxon pentru LM

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between samples Whurr internare and Whurr externare equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Figura 10.49. Calculul valorii p prin testul Wilcoxon pentru LS

La LM, cele mai accentuate creșteri ale valorilor medii s-au înregistrat în special pe scalele de evaluare clinico-funcțională motorie (indicele Barthel, FIM t, FIMm) și pe scala de evaluare a calității vieții stroke - specifice (SS-QOL), iar cele mai mici creșteri s-au înregistrat pe scorurile scalelor cognitive (Whurr, MMSE, FIMc), efecte obținute prin acțiunea tratamentului de recuperare complex și probabil, efectelor remanente ale terapiei cu neuro-trope/ neuro-protectoare, efectuată în perioada premergătoare includerii în studiu.

La LS se observă creșteri, în special ale valorilor medii ale scorurilor scalelor de evaluare clinico-funcțională dedicate funcției motorii și calității vieții, aceste creșteri au fost de două, până la de 4 ori mai mari vs LM. Scalele de evaluare dedicate funcțiilor cognitive (MMSE, Whurr, FIMc) au prezentat creșteri mai mici al valorilor medii ale scorurilor, comparativ cu cele motorii, la LS dar aceste creșteri au fost net superioare evaluărilor corespunzătoare la LM.

În ceea ce privește **mărimea efectului tratamentului cu Actovegin®** raportat la amplitudine, scalele Whurr A și MMSE fiind cele mai insensitive (raport = 0,06%, respectiv 3,6%), iar scalele ADL și indicele Barthel fiind cele mai sensitive din acest punct de vedere (rapoarte = 20,67%, respectiv 19,49%), urmate de FIMm (16,74%), FIMt (14,29%) și GOS (14%) (Tabelul 10.76.).

Tabelul 10.76. Reprezentarea valorilor numerice ale mărimii efectului pe scalele de evaluare funcțională folosite, împreună cu amplitudinea scalelor și raportul dintre efect și amplitudinea scalei (exprimat procentual)

Scala:	Mărimia efectului	Amplitudinea scalei:	Efect / Amplitudine (%)
Barthel	19.49	100	19.49
FIMc	2.37	30	7.90
GOS	0.70	5	14.00
GOS-E	0.77	8	9.63
ADL	1.24	6	20.67
IADL	1.45	8	18.13
MMSE	1.08	30	3.60
Rankin modif.	0.71	6	11.83
FIMm	13.06	78	16.74
SS-QOL	22.96	196	11.71
FIMt	15.43	108	14.29
Whurr	4.33	100	4.33
Whurr A	0.25	4	0.06

La LM, cea mai mare **eficiență** medie a tratamentului (reprezentat de tratamentul standardizat de recuperare) s-a obținut pe indicele Barthel (27,8%), scala ADL (22,1%) și respectiv, scala SS-QOL (13,2%) iar cea mai redusă s-a obținut pe scalele GOS-E și respectiv, ADL (1,4%) (Figura 10.77.).

La LS, **eficiența** medie cea mai ridicată a **tratamentului cu Actovegin®** s-a obținut pe scala indicele Barthel (aproximativ 54%), urmată de eficiența medie pe scalele: ADL (47,8%), GOS (41,4%), FIM m (35%), FIM t (30,9%). Eficiența cea mai redusă s-a obținut pe scala MMSE (15,6%) (Figura 10.77.).

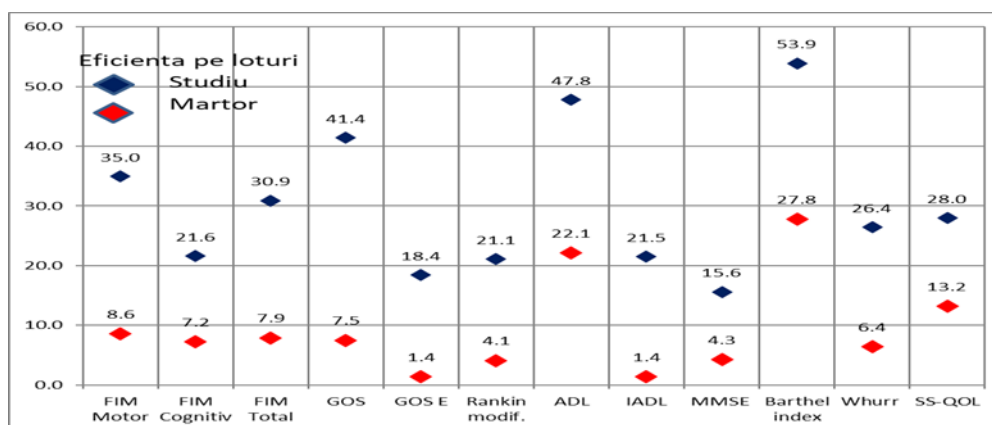


Figura 10.77. Reprezentarea grafică a valorilor medii ale eficienței tratamentului (calculate pe toate cele 12 scale de evaluare funcțională), comparativ LS vs. LM

Nu s-au înregistrat diferențe semnificativ statistic între valorile de la externare și internare ale parametrilor biologici: procent de neutrofile ($p=0,840$ dat de testul t bilateral); VSH ($p=0,496$, dat de testul Mann Whitney); fibrinogen ($p=0,203$, dat de testul Mann Whitney), număr de leucocite ($p=0,210$, dat de testul Mann Whitney).

10.5 Concluziile studiului IV

Tratamentul cu Actovegin®, adăugat tratamentului standard de recuperare a produs îmbunătățiri semnificative statistic ale scorurilor tuturor scalelor de evaluare clinico-funcțională folosite, spre deosebire de administrarea singulară a tratamentului de recuperare (la pacienții din LM), care a produs îmbunătățiri semnificative statistic doar la scalele FIMm, FIMc, FIMt, indicele Barthel, ADL, SS-QOL.

Discriminarea efectului pozitiv obținut la LS vs. LM, pe scalele folosite, am obținut-o prin calcularea *effect size* și *eficienței/ randamentului* tratamentului, care a cuantificat valori net superioare obținute la pacienții din LS pe scalele ADL, indicele Barthel, FIMm, FIMt, SS-QOL. Cum era previzibil, prin contrapondere, scalele dedicate evaluării funcției cognitive, limbajului și comunicării (MMSE, FIMc, Whurr Aphasia) au avut evoluții mai puțin evidente, comparativ cu cele motorii, la LS.

Eficiența tratamentului la LS – care a primit tratament cu Actovegin®, suplimentar tratamentului standardizat de recuperare – este semnificativ augmentată pe toate cele 12 scale de evaluare clinico-funcțională folosite, comparativ cu eficiența, doar a tratamentului de recuperare administrat pacienților din LM.

Tratamentul cu Actovegin® nu a produs îmbunătățiri cuantificabile semnificative statistic ale parametrilor biologici de monitorizare a sindromului inflamator, dar a oferit un excelent profil de siguranță pentru pacienții incluși în LS.

Capitolul 11

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Medicamentul *Actovegin®* adaugă plusvaloare/ beneficiu terapeutic semnificativ statistic comparativ cu folosirea singulară a terapiei complexe de recuperare. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic între valorile scorurilor tuturor scalelor de evaluare clinico-funcțională, obținute la externare vs. internare, la pacienții lotului de studiu, comparativ cu valorile obținute la pacienții lotului martor, unde s-au obiectivat îmbunătățiri statistic semnificative doar la scalele: FIM, indicele Barthel, ADL, SS-QOL. Discriminarea

statistică am obținut-o prin măsurarea ”mărimii efectului” și eficienței tratamentului cu Actovegin®, unde intuiția generată de experiența clinică ne-a fost confirmată: s-au înregistrat ameliorări, în special ale funcției motorii (cuantificate prin creșterea valorilor scorurilor scalelor FIMm și FIMt, indicelui Barthel), ale gradului de independență în activitățile cotidiene (cuantificat prin creșterea valorii scorului scalei ADL) și ale calității vieții (obiectivate prin creșterea valorii scorului scalei SS-QOL). Ameliorările funcției cognitive (cuantificată prin scorurile FIMc, MMSE, Whurr Aphasia Test) au fost semnificative statistic, comparativ cu lotul martor, dar de amplitudine mai mică în comparație cu primele.

2. *Efectele terapeutice favorabile, statistic semnificative, le-am obținut la doze inferioare celor descrise și recomandate de datele din literatură*, motivele alegerii schemei de tratament administrat pacienților din lotul de studiu fiind de ordin economico-financiar, în concordanță cu statusul pecuniar al pacienților și sistemului sanitar din România.

3. *Tratamentul cu Actovegin® a oferit un profil de siguranță excelent*; pe durata administrării de cca. 4 săptămâni nu s-a semnalat niciun efect advers descris în literatură.

4. *Și tratamentul de recuperare – aplicat singular, pacienților din lotul martor și asociat terapiei cu Actovegin® la lotul de studiu – a îmbunătățit semnificativ statistic disfuncțiile motorii și calitatea vieții pacienților, efectul său fiind augmentat în mod evident (obiectivat prin effect size și eficiența tratamentului) de intervenția agentului farmacologic studiat*, cele două mijloace sinergice de tratament devenind resurse terapeutice valoroase și facil de reprodus în practica medicală uzuală (în stadiile subacut, subcronic și chiar cronic al AVC ischemic), în condițiile unei rezerve terapeutice actuale destul de limitate.

5. Datele din literatura de specialitate, cu privire la efectele Actovegin® în AVC ischemic sunt, mai degrabă sărace, constatare ce a motivat suplimentar demersul nostru științific doctoral.

Considerăm că studiul clinic din cadrul activității noastre de cercetare doctorală se evidențiază prin câteva **elemente de originalitate și inovativitate**:

Stadiul evolutiv al AVC ischemic în care realizăm evaluarea, în concordanță cu momentul intervenției terapiei de recuperare (obiectul specialității noastre) în dinamica evolutivă a AVC. Majoritatea studiilor clinice internaționale și naționale au studiat efectele intervenției farmacologice cu Actovegin® în stadiul acut al AVC ischemic.

Alegerea unei doze mai mici de medicament, adaptată realității economico-financiare din țara noastră. Am intenționat să obiectivăm dacă la aceste doze există un beneficiu

terapeutic al Actovegin®, pe care să-l cuantificăm prin scorurile scalelor de evaluare funcțională și o analiză statistică riguroasă.

Criteriul de inovativitate adoptat de noi, a fost implementarea unui panel exhaustiv de scale de evaluare clinico-funcțională în logaritmul de evaluare a pacienților din lotul de studiu și sub-lotul martor prospectiv, care să cuantifice aproape tot spectrul de disfuncționalități întâlnite în AVC, în general.

În consonanță cu cele expuse mai sus, ca o concluzie corolară, considerăm că prezenta cercetare a constituit un demers științific modern și de actualitate, pe deplin justificat, care a confirmat datele din literatură și constatările din activitatea clinică. Ne exprimăm dorința de a continua activitatea de cercetare, postdoctoral, prin extinderea studiului clinic cu includerea unui număr suplimentar de pacienți în cele două loturi, ale căror rezultate, după prelucrarea statistică, să le raportăm la ANMDM (conform ”proiectului de studiu”) și să le publicăm într-o revistă de specialitate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- [1].Kalache A., Aboderin I. Stroke: The global burden.*Health Policy and Planning*. 1995; 10(1): 1–21, <https://doi.org/10.1093/heapol/10.1.1> (accesat pe 21.07.2020)
- [2]. Macdonald B.K., Cockerell O.C., Sander J.W., Shorvon S.D. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000; 123: 665–676.
- [3].**Firan F.C.**, Romila A., Onose G. Current Synthesis and Systematic Review of Main Effects of Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Ischemic Stroke. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 3181. Doi:10.3390/ijms21093181
- [4]. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* . 2014; 383: 245–254.
- [5].Ropper A.H., Samuels M.A., Klein J.P, (eds). Cerebrovascular Diseases (Chapter 34). In *Adams and Victor's: Principles of Neurology*, 10th Edition, Mc Graw Hill Education, Boston, MA, USA, 2014: 778-884.
- [6].Stein J. Stroke Rehabilitation (Chapter 18). In: Frontera WR., (ed in chief), DeLisa JA., (ed emeritus), Basford JR., Chae J., Robinson LR., Bockenek WL., (eds). *DeLisa's PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION: PRINCIPLES AND PRACTICE*. Sixth Edition. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020: 355-375.
- [7].Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Connors J., Culebras A., et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke* .2013; 44: 2064–2089.
- [8]. Feigin V., Abajobir A.A., Abate K.H., Abd-Allah F., Abdulle A.M., Abera S.F., et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 877–897.

[9]. Veerbeek J M, Verheyden G. Stroke. In: Lennon S, Randharry G, Verheyden G. (eds). *Physical Management for Neurological Conditions*. Fourth Edition. Elsevier, 2018:131-151.

[10]. Stevens, E.; Emmett, E.; Wang, Y.; McKevitt, W.C.; Wolfe, C. The Burden of Stroke in Europe. The Challenge for Policy Makers—King's College London for the Stroke Alliance for Europe (SAFE), 2017. Available online https://www.stroke.org.uk/sites/default/files/the_burden_of_stroke_in_europe_-_challenges_for_policy_makers.pdf (accesat pe 27.06.2020)

[11]. <https://www.columbianeurology.org/neurology/staywell/document.php?id=33934> (accesat pe 25.06.2020)

[12]. Watts Talley L., Long, J.A., Manga V.H., Huang S., Shen Q., Duong T.Q. Normobaric oxygen worsens outcome after a moderate traumatic brain injury. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 35:1137–1144.

[13]. Fan B., Wei Z., Yao X., Shi G., Cheng X., Zhou X., et. al. Microenvironment Imbalance of Spinal Cord Injury. *Cell Transplant.* 2018; 27: 853–866.

[14]. Huang H., Young W., Ziad A., Hooshang S., Alok S., Dafin, M., et al. Beijing Declaration of International Association of Neurorestoratology. *J. Neurorestoratology* 2015; 3:121–122.

[15]. **Firan F.C.**, Blendea C.D., Onose G. Our Research Regarding Neurorehabilitation Outcomes of The Treatment with Calf Blood Deproteinized Medicine (Actovegin®) in Subacute/ Subchronic Stages of Ischemic Stroke Patients – Preliminary Results. *Ro J Med Pract.* 2020; 15(2): 218-226. DOI: 10.37897/RJMP.2020.2.17

[16]. Ito A., Kubo N., Liang N., Aoyama T., Kuroki H. Regenerative Rehabilitation for Stroke Recovery by Inducing Synergistic Effects of Cell Therapy and Neurorehabilitation on Motor Function: A Narrative Review of Pre-Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 3135. Doi:10.3390/ijms21093135

[19]. <https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke> (accesat pe 26.06.2020)

[20]. Mansourian V K. Stroke in Young Adults. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD Jr., (eds). *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation: Musculoskeletal Disorders, Pain and Rehabilitation*. Fourth Edition, Elsevier, 2019: 937-944.

[21]. Kanyal, N. The Science of Ischemic Stroke: Pathophysiology & Pharmacological Treatment. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2015; 4:65–84.

[22]. Narrving B., Barrick J., Davalos A., Dichgans M., Cordonnier C., Guekht A., et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J.* 2018;3(4): 39-336.

[24]. http://www.strokeeurope.eu/downloads/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Report_-_Appendix.pdf (accesat pe 27.06.2020)

[27]. Avan A., Digaleh H., Di Napoli M., Stranges S., Behrouz R., Shojaeianbabaei G., et al. Socioeconomic status and stroke incidence prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the Global Burden of Disease Study. Avan et al. *BMC Medicine*. 2019; 17:191.

[25]. Winstein CJ., Stein J., Arena R., Bates B., Cherney LR., Cramer SC., et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery – A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke*, June 2016: 98-169 Available at: <http://stroke.ahajournals.org> (accesat pe 11.06.2020)

[28]. Wafa H, Wolfe C, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of stroke in Europe: 30-year projections of incidence, prevalence, deaths, and disability-adjusted life years (DALYs). *Stroke*. 2020 Jun 9. <https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/burden->

[of-stroke-in-europe\(4e7a2fd2-6136-4784-b923-7e1b017bd36d\)/export.html](http://of-stroke-in-europe(4e7a2fd2-6136-4784-b923-7e1b017bd36d)/export.html) (accesat pe 27.06.2020)

[23].Feigin VL., Nguyen G., Cercy K., Johnson CO., Alam T., Parmar PG., et al. Global, Regional, and Country – Specific Lifetime Risk of stroke, 1990-2016. *N Engl J Med*. 2018; 379(25): 2429–2437. doi: 10.1056/NEJMoa1804492 (acesat pe 28.06.2020)

[36].Strategia Națională privind Incluziunea Persoanelor cu Dizabilități 2014-2020. http://www.mmuncii.ro/j33/images/Documente/protectie_sociala/DPPD/2014-01-31_Strategie_DPPD-2014-2020.pdf (accesat pe 28.06.2020)

[37] *Legea nr. 448/2006*, actualizata la data de 06/01/2008 – cu modificările și complet[rile ulterioare – privind protecția și promovarea drepturilor persoanelor cu handicap.

[38]. Boyd LA., Hayward KS., Ward NS., Stinear CM., Rosso C., Fisher RJ., et al. Biomarkers of Stroke Recovery: Consensus-Based Care Recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Neurorehabilitation and Neurol Repair*. 2017; 31(10-11): 864-876.

[39]. Onose G. Noțiuni și abordări actuale privind evaluarea clinico-funcțională în RMFB. Considerații conexe referitoare la cercetarea științifică (Capitolul II). În: *Recuperare Medicină Fizică și Balneoclimatologie* Vol I. Editura Medicală, București, 2007, pp: 108-111, 115, 116.

[77]. Băjenaru O. (coord.). Ghid de management al accidentului vascular cerebral ischemic și atacului ischemic tranzitor (2008). În: *Ghiduri de Diagnostic și Tratament în Neurologie*. Ediția a -2-a rev și adăugită. Ed. Medicală Almatea, București, 2012: 10-78.

[29].<https://anrs-neurologie.ro/eso-european-stroke-organisation/> (accesat pe 27.06.2020)

[78]. Dobkin B.H., Carmichael S.T. The Specific Requirements of Neural Repair Trials for Stroke. *Neurorehabilit. Neural Repair* 2015; 30: 470–478.

[79]. Bernhardt J, Hayward K.S., Kwakkel G, Ward N.S, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer J.W., Boyd L.A, Carmichael S.T, Corbett D, Cramer S.C. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable task-force. *Int J Stroke* 2017; 12(5): 444-450.

[80]. Mureșanu D.F. Management of Acute Stroke: Neuroprotection. In: Bornstein NM.(ed). *Stoke*, Basel, Karger, 2009: 128-136.

[99].Manuelidis L. Different Central Nervous System Cell Types Display Distinct and Nonrandom Arrangements of Satellite DNA Sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984; 81 (10), [Part 1: Biological Sciences]: 3123-3127.

[100]. Guyton A.C, Hall J.E, eds. Genetic control of Protein Synthesis, Cell Function, and Cell Rproduction. In: *Textbook of Medical Physiology*. 11th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders 2006: 39.

[101]. Onose G, Haras M, Anghelescu A, Muresanu D, Mirea A, et al. Integrative emphaizses an intimate intrinsic propensity/ pathological processes-causes of self recovery limits and also, subtle related targets for neuroprotection/ pleiotropicity/multimodal actions by accesible therapeutic approaches in spinal cord injuries. *Journal of Medicine and Life* 2010; 3 (3): 262-274.

[102].Stiess M. Studies on microtubule nucleation during axon growth. Disertation/ *Doctoral Thesis* (at the "Ludwig– Maximilians–Universität", in München). München, Oct., 2010 (https://edoc.ub.uni-muenchen.de/12357/1/Stiess_Michael.pdf)

[103]. Daia C.O, Haras M, Spircu T, Anghelescu A, Onose L, Ciurea A.V, Mihăescu A.S, Onose G (corresponding author). A long-term, complex, unitary appraisal regarding neuro-restorative, including neurorehabilitative, outcomes in patients treated with Cerebrolysin®,

following traumatic brain injury. *Journal of Neurorestoratology* 2014; 2: 85-93. DOI: [HTTP://DX.DOI.ORG/10.2147/JN.S49693](http://dx.doi.org/10.2147/JN.S49693).

[104]. Zhou X, He X, Ren Y. Function of microglia and macrophages in secondary damage after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2014; 9(20):1787–95.

[105]. Loane D. J., Faden A. I. Neuroprotection for traumatic brain injury: translational challenges and emerging therapeutic strategies. *Trends in pharmacological sciences* 2010; 31(12): 596–604. DOI: 10.1016/j.tips.2010.09.005

[106]. Onose G, Anghelescu A, Muresanu D.F, Padure L, Haras M.A, et al. A review of published reports on neuroprotection in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2009 Oct; 47(10):716-26. Doi: 10.1038/sc.2009.52

[107]. Muresanu D.F, Radulescu A, Marginean M, Toldisan I. Neuroprotection and Neuroplasticity in Traumatic Brain Injury, *SNPCAR* 2007;10(2): 3-8. Available from: <http://snpcar.ro/wp-content/uploads/2018/09/10.pdf> (accesat pe 05.06.2020)

[108]. Zorowitz R D, Harvey R L. Stroke Syndromes (Chapter 44). In: Cifu DX (Ed); *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*. Fifth Edition. Philadelphia, USA: Elsevier 2016: 1001.

[109]. Ropper A.H, Samuels M.A, eds. Cerebrovascular Diseases (Chapter 34). In: *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Ninth Edition. USA: McGraw Hill Comp. Inc. 2009:749-752.

[110]. Harvey R.L, Roth E.J, Yu D. Rehabilitation in Stroke Syndromes (Chapter 51). In: *Braddom RL (Ed.) et al.: Physical Medicine & Rehabilitation* (3rd edition): WB Saunders Company, Elsevier 2007: 1176-1177.

[112]. Schreiber S, Wilisch-Neumann A, Schreiber F, Assmann A, Scheumann V, Perosa V, et al. Invited Review: The spectrum of age-related small vessel diseases: potential overlap and interactions of amyloid and nonamyloid vasculopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019 Aug 6. Doi: 10.1111/nan.12576. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31386773>); (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12576>) (accesat pe 07.07.2020)

[111]. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med.* 2009; 7: 97. Doi: 10.1186/1479-5876-7-97

[115]. Khoshnam S.E, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2017;38(7):1167-86. DOI: 10.1007/s10072-017-2938-1

[116]. Mureșanu D.F . Neuromodulation with Pleiotropic and Multimodal Drugs—Future Approaches to Treatment of Neurological Disorders. In *Brain Edema XIV. Acta Neurochirurgica Supplementum* , Volume 106, Springer Vienna,Austria, 2010: 291–294.

[117]. Prentice H., Modi J. P., Wu J. Y. Mechanisms of Neuronal Protection against Excitotoxicity, Endoplasmic Reticulum Stress, and Mitochondrial Dysfunction in Stroke and Neurodegenerative Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015, ID: 964518.DOI:10.1155/2015/964518

[118]. Rama R, César García J C. Excitotoxicity and Oxidative Stress in Acute Stroke (2016). DOI: 10.5772/64991. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/64991> (accesat pe 09.07.2020)

[119]. Castillo J, Dávalos A, Naveiro J, Noya. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27(6):1060-5. Available from:<https://doi.org/10.1161/01.STR.27.6.1060> (accesat pe 09.07.2020)
https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.str.27.6.1060?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

[120]. Bae C. Y., Sun H. S. TRPM7 in cerebral ischemia and potential target for drug development in stroke. *Acta pharmacologica Sinica* 2011; 32(6):725-32. DOI:10.1038/aps.2011.60

- [122]. Liu L., Locascio L. M., Doré S. (2019). Critical Role of Nrf2 in Experimental Ischemic Stroke. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 153. doi:10.3389/fphar.2019.00153
- [123]. Namba K, Takeda Y, Sunami K, Hirakawa M. Temporal profiles of the levels of endogenous antioxidants after four-vessel occlusion in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001;13(2):131-7.
- [124]. Song J, Park J, Oh Y, Lee JE. Glutathione suppresses cerebral infarct volume and cell death after ischemic injury: involvement of FOXO3 inactivation and Bcl2 expression. *Oxid Med Cell Longev*. 2015: 426069. DOI: 10.1155/2015/426069
- [125]. Ming-Shuo S, Hang J, Xin S, Shuo H, Fu-Liang Z, Zhen-Ni G, Yi Y. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2018, Article ID 3804979. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/3804979> (accessed pe 28.04.2020)
- [126]. Haddad J.J., Harb H.L. L-gamma-Glutamyl-L-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox(y) immunologic sensor(s)?. *Mol Immunol*. 2005; 42(9): 987-1014
- [128]. Onwuekwé I., Ezeala-Adikaibe B. Ischemic stroke and neuroprotection. *Annals of medical and health sciences research*. 2012; 2(2): 186–190. DOI:10.4103/2141-9248.105669
- [129]. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* 2016; 13(4): 661–70. DOI:10.1007/s13311-016-0483-x
- [121]. Mureşanu D.F., Buzoianu A., Florian A.I., Von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J. Cell. Mol. Med*. 2012;16: 2861–2871.
- [134]. Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H., Pfluger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012; 322:222-227. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.07.069>
- [131]. Ropper AH, Samuels MA, eds. Intracranial Neoplasms and Paraneoplastic Disorders (Chapter 31) – Brain Edema. In: *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Ninth Edition. USA: McGraw Hill Comp. Inc 2009: 618-619.
- [133]. Arai K., Lok J., Guo S., Hayakawa K., Xing C., et al. Cellular mechanisms of neurovascular damage and repair after stroke. *Journal of child neurology* 2011; 26(9): 1193–1198. DOI:10.1177/0883073811408610
- [143]. King M W. The Extracellular Matrix. *The Medical Biochemistry Page* (last modified: August 20, 2019. Available from: <https://themedicalbiochemistrypage.org/extracellularmatrix.php> (accessed pe 11.07.2020)
- [127]. Yun HR., Jo YH., Kim J., Shin Y., Kim SS., Choi TG. Roles of Autophagy in Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 3289. Doi:10.3390/ijms21093289
- [146]. Nedergaard Lab (Nedergaard M), Petraglia A., Ren Z. Glial Responses to Traumatic Brain Injury, Stroke, the Role of Gliosis. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/labs/nedergaard/projects/glia-responses-to-traumatic-brain-injury-stroke.aspx> (accessed pe 11.07.2020)
- [147]. Kawano H., Kimura-Kuroda J., Komuta Y., Yoshioka N., Li H. P., et al. Role of the lesion scar in the response to damage and repair of the central nervous system. *Cell and tissue research* 2012; 349(1): 169–180. DOI:10.1007/s00441-012-1336-5
- [154]. Elmlinger M. W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromol. Med.*, 2011; 13(4): 266-274. Doi: 10. 1007/s12017-011-8157-7

- [155]. Skoog I., Korczyn A. D., Guekht A. Neuroprotection in vascular dementia: A future path. *J Neurol. Sci.* 2012; 322:232-236. Doi: 10.1016/j.jns.2012.02.013
- [156]. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin® improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(3): 132-138. Doi: 10.1055/s-0031-1291248
- [157]. Guekht A., Skoog I., Edmundson S., Zakharov V., Korczyn A.D. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin). *Stroke* 2017; 48: 1262–1270.
- [158]. Onose G., Teoiş-Şerban D., Popescu C., Andone I., Brumă E., et al. New approaches regarding the use of Actovegin in subacute/ postacute/ subchronic Traumatic Brain Injury patients. *Farmacia*, 2017; 65(5): 772-77.
- [159]. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W., Gereon L., Nell G. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. *Wien. Med. Wochenschr* 2011; 161(3-4): 80-88 © Springer-Verlag 2011.
- [160]. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic Polyneuropathy with Actovegin in type 2 Diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1479–1484.
- [162]. Meilin S., Machicao F., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J. Cell Mol. Med.* 2014; 18: 1623–1630.
- [149]. Onose G., Daia Chendreanu C., Haras M., Ciurea AV., Anghelescu A. Traumatic brain injury: Current endeavours and trends for neuroprotections and related recovery. *Rom. Neurosurg.* 2011; XVII: 11-30.
- [163]. Mijajlovic M.D., Pavlovic' A., Brainin M., Heiss WD., Quinn T.J., Ihle-Hansen H.B., et al. Post-stroke dementia—A comprehensive review. *BMC Med.* 2017;15: 11.
- [161]. Bornstein N.M., Brainin M., Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. Diabetes and the brain: Issues and unmet needs. *Neurol. Sci.* 2014; 35: 995–1001.
- [175]. Actovegin® fiole: *Rezumatul caracteristicilor produsului* https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_7336_30.01.15.pdf (accesat pe 19.06.2020)
- [176]. Actovegin® drajeuri: *Rezumatul cracteristicilor produsului* [https:// e-healthy.ro/actovegin-200-mg-drajeuri-rezumatul-caracteristicilor-produsului/](https://e-healthy.ro/actovegin-200-mg-drajeuri-rezumatul-caracteristicilor-produsului/) (accesat pe 19.06.2020) <https://be-healthy.ro/actovegin-200-mg-drajeuri-rezumatul-caracteristicilor-produsului/> (accesat pe 12.07.2020)
- [177]. Bordet R., Ihl R., Korczyn A.D., Lanza G., Jansa J., Hoerr R., et al. Towards the concept of disease – modifier in post-stroke or vascular cognitive impairment: A consensus report. *BMC Med.* 2017; 15: 107.
- [179]. Actovegin® gel: *Prospect* <https://www.csid.ro/medicamente/actovegin-20-gel-08-11284129> (accesat pe 20.06.2020)
- [190]. http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/glasgow_outcome.pdf (accesat pe 09.06.2020)
- [192]. https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/12_F_01_GOSE.pdf (accesat pe 09.06.2020)
- [195]. <https://www.alz.org/careplanning/downloads/katz-adl.pdf> (accesat pe 11.06.2020)

[198]. http://www.strokecenter.org/wp-content/uploads/2011/08/lawton_IADL_Scale.pdf
(accesat pe 12.06.2020)

[75]. <https://www.strokengine.ca/wp-content/uploads/2015/01/Stroke-Specific-Quality-of-Life-Scale.pdf> (accesat pe 10.06.2020)

[185]. Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. *Statistical Methods in Medical Research* (4th edition). Oxford; Boston: Blackwell Science Ltd, 2002. ISBN 0-632-05257-0

[186]. Lehmann E.L., Romano J.P. *Testing Statistical Hypotheses* (3rd edition). Springer, New York, USA, 2005.

[187]. Echaudemaison C.D. (sous la direction de). *Dictionnaire d'Économie et Sciences Sociales*. Nathan, Paris, France, 1993.

