

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN BOALA PARKINSON

O. Băjenaru¹, Lăcrămioara Perju-Dumbrava², Cristina Tiu¹, B. Popescu¹

¹UMF „Carol Davila“, București, Catedra de Neurologie,
Spitalul Universitar de Urgență București

²UMF „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca, Catedra de Neurologie,
Spitalul Clinic Județean Cluj-Napoca

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 și 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de cca 1% la vârsta de 65 ani și de 3,5% la 85 ani.

Sindromul parkinsonian, definitiv din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară și o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice). Studiile genetice din ultimii ani au identificat până în prezent 10 forme diferite monogenice de boală Parkinson, motiv pentru care cei mai mulți specialiști în domeniu preferă termenul de boala Parkinson primară în locul celui de boala Parkinson idiopatică (încă larg utilizat).

Parkinsonismul se caracterizează clinic prin orice combinație între tremor de repaus (cu frecvența de 4-7 cicli/s), bradi/hipokinezie, rigiditate musculară, posturi în flexie și fenomene de blocaj motor („freezing“).

Convențional, categoriile de boli în care apare parkinsonismul, se pot clasifica în:

- Boala Parkinson primară
- Sindroame Parkinson-plus (parkinsonism atipic)
 - Paralizia supranucleară progresivă
 - Atrofia multisistemică
 - Sindromul Shy-Drager
 - Degenerescența strio-nigrică
 - Atrofia olivo-ponto-cerebeloasă
 - Boala difuză cu corp Lewy
 - Degenerescență corticobazală
- Parkinsonismul din alte boli heredodegenerative (în care acest sindrom nu este trăsătură clinică primară)
 - Demența frontotemporală cu parkinsonism
 - Sindromul „overlap“ Alzheimer-Parkinson
 - Sindromul Parkinson-SLA-demență Guam
 - Boala Huntington – varianta rigidă

- Boala Hallervorden-Spatz
- Parkinsonism secundar (consecință a unei leziuni cerebrale dobândite)
 - Toxic
 - MPTP (metil-4-fenil-tetrahidropirina)
 - Mangan
 - Monoxid de carbon
 - Indus medicamentos
 - Neuroleptic
 - Metoclopramid, proclorperazină
 - Rezerpină
 - Valproat
 - Blocanți ai canalelor de calciu
 - Vascular
 - Lacune multiple în ganglionii bazali
 - Boala Binswanger
 - Hidrocefalii
 - Traumatisme cranio-cerebrale
 - Tumori
 - Degenerescența cronică hepatocerebrală
 - Boala Wilson
 - Boli infecțioase
 - Parkinsonismul postencefalitic
 - Boala Creutzfeldt-Jakob
 - Infecția HIV/SIDA

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior și care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență și a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali. În acest proces sunt afectate atât calea directă cât și, mai ales, cea indirectă de la nivelul circuitelor cortico-strio-palidale, cu implicarea (dezinhibiția) nucleului subtalamic Luys, având drept consecință o exacerbare a fenomenelor inhibitorii în circuitul palido-

talamo-cortical. Fenomenele degenerative celulare care conduc la aceste modificări funcționale sunt determinate de alterări structurale ale unor proteine celulare, în unele cazuri printr-un defect genetic demonstrat (ex. a-synucleina, parkin, ubiquitin-carboxi-terminal-hidrolaza, DJ-1), altele printr-un posibil factor toxic care conduc printr-o serie de verigi patogenice moleculare (incomplet identificate până în prezent, dar în care stress-ul oxidativ joacă un rol important), la moartea celulară prin apoptoză.

Prezența leziunilor degenerative în mod constant și în alte structuri neuronale decât în substanța neagră pars compacta explică de ce boala Parkinson primară, deși este definită printr-un tablou clinic caracteristic care afectează comportamentul motor, se însoțește și de alte tulburări neurologice (tulburări cognitive, alterări ale somnului, tulburări vegetative ș.a.).

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic și care are o evoluție continuă după aceea în următorii cca. 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

Semnele clinice majore ale parkinsonismului sunt:

- tremorul de repaus cu o frecvență de 4-7 cicl/s.
- hipokinezia, definită ca o dificultate în inițierea actelor motorii, mai evidentă atunci când este necesară trecerea de la un anumit tip de mișcare la altul (care adesea nu se poate face decât după o perioadă de blocaj motor) și care determină un aspect global de „sărăcire“ a complexității comportamentului motor; forma extremă a hipokineziei este akinezia.
- bradikinezia, definită ca o scădere a vitezei de realizare a mișcărilor (lentoare); deoarece diferențierea clinică a hipokineziei de bradikinezie este uneori dificil de realizat, ele reprezentând caracteristici ale actului motor care se întrepătrund în mare măsură, în practica clinică se folosește adesea doar termenul de bradikinezie, cu sens mai larg (care include de fapt și caracteristicile hipokineziei – v. scala UPDRS).
- rigiditatea musculară caracteristică parkinsonismului, cu fenomenul de roată dințată,
- postura în flexie și mersul cu pași mici, cu viteză variabilă, uneori cu fenomene de freezing și căderi frecvente.

Alte semne clinice sugestive pentru parkinsonism (facies hipomimic, micrografie, hipofonie, diminuarea mișcărilor automate, postura caracteristică a mâinii ș.a) sunt sugestive pentru diagnostic, în particular în formele clinice de debut, dar numai dacă se asociază unuia sau mai multor semne majore.

Un aspect extrem de important este acela că debutul clinic al bolii Parkinson este de regulă unilateral, iar, în timp, semnele clinice se extind și se agravează și controlateral (astfel încât fie un debut de sindrom parkinsonian simetric, fie un parkinsonism care în timp rămâne unilateral, ridică serios problema unei alte etiologii).

Examenul paraclinic uzual, în particular imagistica convențională (tomodensitometrie, IRM) nu pun de regulă în evidență modificări caracteristice bolii Parkinson, dar ele trebuie obligatoriu efectuate pentru stabilirea diagnosticului inițial, deoarece sunt extrem de utile pentru excluderea altor afecțiuni care se includ în diagnosticul diferențial (procese expansive intracraniene, leziuni vasculare, alte boli neurodegenerative ș.a.). În ultimii ani, se folosesc din ce în ce mai multe metode radioizotopice specifice, dar nu în practica clinică de rutină, ci atunci când examenul clinic și explorările uzuale nu reușesc să certifice diagnosticul pozitiv, respectiv PET cu 18F-fluorodopa și mai ales SPECT cu beta-CIT. Aceste metode radioizotopice nu sunt accesibile în prezent în țara noastră.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL CU PARKINSONISMUL ATIPIC

1. Atrofia multisistemică este o synucleinopatie care afectează mai multe sisteme: nigrostriat, cerebelul și sistemul vegetativ, având drept manifestări clinice tablourile clasice de degenerescență strio-nigrică (manifestată prin parkinsonism neresponsiv sau puțin responsiv la levodopa), ataxie olivo-ponto-cerebeloasă non-familială și sindrom Shy-Drager. Aceste manifestări clinice pot să apară izolat sau în asociere între ele în oricare combinație. Examenul IRM poate pune în evidență modificări caracteristice acestei afecțiuni.
2. Boala difuză cu corpi Lewy este o entitate care face parte din spectrul de afecțiuni înrudite cu boala Parkinson, care asociază tabloului parkinsonian tulburări cognitive cu evoluții spre demență cu apariție precoce (spre deosebire de boala Parkinson primară în care demența poate să apară după mai mulți ani de evoluție clinică), tulburări comportamentale, frecvent halucinații vizuale, tulburări semnificative de somn.
3. Paralizia supranucleară progresivă (boala Steele-Richardson-Olszewsky) asociază tulburări de echilibru și căderi frecvente precoce, tendința la retropulsiune, distonie axială, anomalii oculomotorii (abolirea precoce a nistagmusului optokinetic, abolirea precoce a mișcărilor conjugate reflexe – în particular verticale în jos, cu păstra-

rea mai îndelungată a mișcărilor conjugate voluntare).

4. Degenerescența cortico-bazală asociază sindromului parkinsonian manifestări de tip cortical: apraxie, tulburări senzitive corticale, mișcări involuntare secundare tulburărilor de percepție corticală a schemei corporale.

Din punct de vedere etiopatogenic unele dintre aceste afecțiuni sunt synucleinopatii (boala Parkinson, atrofia multisistemică), altele sunt thau-patii (paralizia supranucleară progresivă, degenerescența cortico-bazală).

Un test important, deși nu patognomic în diagnosticul diferențial al parkinsonismului îl constituie proba la levodopa, care determină întotdeauna o ameliorare semnificativă a simptomatologiei în boala Parkinson primară. Uneori însă, ameliorări ale simptomatologiei pot să apară inconstant dar înșelător și în unele forme de parkinsonism atipic (în particular în atrofia multisistemică).

O dată stabilit diagnosticul de boală Parkinson este recomandabil să se facă și o evaluare cantitativă a severității bolii, ceea ce va permite o supraveghere mai riguroasă atât a evoluției, cât și a răspunsului terapeutic.

Există în prezent 2 tipuri principale de scale de evaluare: o categorie realizează o măsurare cantitativă a modificărilor neurologice și a impactului acestora asupra calității vieții zilnice (scala UPDRS), iar o a doua categorie realizează o evaluare globală funcțională a gradului de severitate a bolii (scala Hoehn & Yahr modificată ș.a.).

Diagnosticul de boală Parkinson poate fi suspiciat de medicul de medicină primară, dar certificarea sa trebuie să aparțină medicului neurolog (specialist sau primar). Pentru aceasta nu este absolut necesară internarea pacientului, medicul neurolog din ambulatoriu având competența necesară; internarea într-o secție de neurologie se impune doar dacă în serviciul ambulatoriu nu există toate dotările necesare pentru realizarea unui diagnostic diferențial și pozitiv corect, sau dacă există alte probleme medicale (comorbiditate, răspuns terapeutic inadecvat ș.a.) care necesită competența neurologului de spital.

O dată diagnosticul pozitiv realizat și după ce s-a stabilit o schemă terapeutică optimă, pacientul cu boală Parkinson poate rămâne în urmărirea medicului de familie, urmând ca acesta să îl trimită spre medicul neurolog atunci când apar modificări în evoluția bolii care implică o reevaluare (agravarea simptomatologiei, apariția unor complicații legate de boala Parkinson și tratamentul ei, sau probleme de comorbiditate etc.).

TRATAMENTUL BOLII PARKINSON

Opțiunile terapeutice existente în prezent pot fi clasificate după cum urmează:

- A. *dopaminergice* – forme de terapie care cresc transmiterea dopaminergică prin:
- creșterea concentrației dopaminei sinaptice (levodopa)
 - utilizarea de agoniști dopaminergici (ergolinici sau nonergolinici, având selectivitate diferită pentru subtipurile de receptori de dopamină)
 - creșterea eliberării de dopamină în fanta sinaptică
 - blocarea receptării de dopamină
 - inhibiția degradării dopaminei
- B. *nondopaminergice* – prin anticolinergice și medicamente care modifică activitatea sinaptică a altor neurotransmițători (serotonină, glutamat, noradrenalina, GABA).
- C. *neuroprotectoare* – unele dintre medicamentele de mai sus, pot avea, cel puțin teoretic, și efecte neuroprotectoare.
- D. *terapii medicamentoase în dezvoltare* (nu vor fi comentate în acest ghid decât cel mult tangențial, deoarece nu sunt înregistrate oficial pentru practica medicală curentă).
- E. *intervenții chirurgicale*
- ablative (cu tendința de a fi din ce în ce mai puțin utilizate).
 - stimulare cerebrală profundă (din ce în ce mai mult folosită, cu rezultate promițătoare).
 - de transplant celular (doar în studii de cercetare experimentală și clinică).

Dintre posibilitățile terapeutice menționate mai sus, în prezent în țara noastră sunt accesibile următoarele forme:

Terapia cu inhibitor selectiv MAO-B (selegilina)

Selegilina are efecte simptomatice antiparkinsoniene demonstrate, dar inferioare levodopei și agoniștilor dopaminergici. Efectele sale neuroprotectoare, presupuse teoretic, nu au fost validate în studiile clinice pe termen lung. Selegilina este administrată în doză de 10 mg/zi (5mg de 2 ori pe zi) și este în general bine tolerată ca monoterapie. Față de această doză optimă, nu se recomandă creșterea dozei, deoarece cantități mai mari de selegiline au efecte inhibitorii și asupra MAO-A influențând metabolizarea și a altor monoamine cerebrale, ceea ce nu este de dorit. Metaboliții amfetaminici ai selegilinei pot induce insomnie motiv pentru care, de obicei, medicamentul nu este indicat a fi administrat seara. Pe parcursul evoluției bolii, când selegilina este combinată cu levodopa, mai ales la vârstnici, se pot dezvolta efecte secundare dopaminergice (dis-

kinezie și tulburări psihice). Pentru a le evita, se indică utilizarea de doze reduse. O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la interacțiunile medicamentoase cu risc de reacții adverse severe în cazul asocierii selegilinei cu meperidina și cu inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (antidepresive care în afara acestei asocieri pot fi folosite la parkinsonieni).

Terapia cu agonști dopaminergici

Studiile clinice cu agonști dopaminergici, în special nonergolinici, inițierea tratamentului cu agonști dopaminergici, în special nonergolinici (pramipexol, ropinirol) pe lângă efectul potențial neuroprotector (nedemonstrat clinic, ci numai experimental și presupus datorită modificărilor imagistice radioizotopice din unele studii clinice) permite amânarea cu luni/ani, a introducerii levodopa. Pe parcursul evoluției bolii, asocierea agonștilor dopaminergici cu preparatele de levodopa ameliorează funcția motorie și permite reducerea dozelor de levodopa.

Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiile 1 și 2 (Hoehn & Yahr), monoterapia cu agonist dopaminergic cu *viață plasmatică îndelungată* poate determina efecte antiparkinsoniene motorii comparabile cu cele obținute prin administrarea de levodopa cu o durată de 3-5 ani (pentru unii pacienți chiar mai mult timp) și mai ales *reduce semnificativ riscul complicațiilor motorii* (care sunt determinate de *stimularea dopaminergică pulsatilă, discontinuă*, produsă de medicamente cu timp de înjumătățire scurt, precum levodopa). Din acest motiv, agonștii dopaminergici au în principal rolul de a contracara efectele pe termen lung ale terapiei cu levodopa. Ei nu necesită pentru activitate conversia în terminațiile presinaptice ale neuronilor nigrici, scurtcircuitând astfel neuronii degenerați, acționând direct asupra receptorilor dopaminici. Astfel, agonștii dopaminergici pot continua să fie eficienți și în boala Parkinson avansată, atunci când complementul normal de neuroni nigrostriatali dopaminici este substanțial distrus.

Mulți dintre agonștii dopaminergici au o durată de acțiune mult mai lungă și clinic mai relevantă decât răspunsul de „scurtă durată” obținut în terapia cu levodopa, fiind posibilă, țintirea, cu medicamente selective, a subpopulațiilor certe de receptori dopaminergici. Aceasta contrastează cu stimularea generalizată, dar pulsatilă, a receptorilor dopaminergici realizată de administrarea de levodopa.

De menționat faptul că agonștii dopaminergici nu sunt metabolizați pe căi oxidative. Din acest motiv ei nu generează ca metaboliți radicali liberi oxidativi cu potențial toxic. Levodopa, în schimb, este supusă atât dezaminării oxidative cât și autoxi-

dării, având o contribuție potențială la stresul oxidativ (presupusă doar în unele condiții experimentale diferite biologic de condițiile *in vivo*), dar nedemonstrată în studiile clinice.

În concluzie, argumentele pentru inițierea terapiei antiparkinsoniene cu agonști dopaminergici sunt următoarele (tabelul 1):

- în stadiile precoce ale bolii Parkinson, agonștii dopaminergici au un efect antiparkinsonian comparabil cu levodopa, dar reduc riscul de complicații motorii comparativ cu levodopa;
- pacienții pot fi capabili să mențină monoterapia cu agonist dopaminergic câțiva ani;
- pe parcursul evoluției bolii, suplimentarea cu levodopa furnizează beneficii comparabile cu monoterapia cu levodopa, dar cu reducerea riscului de complicații motorii;
- efecte potențial neuroprotectoare.

Introducerea în tratament a unui agonist dopaminergic este în strânsă corelație cu:

- vechimea bolii Parkinson,
- forma de manifestare clinică,
- evoluția anterioară (cu sau fără tratament).

Decizia privind alegerea agentului medicamentos este individuală și trebuie să țină seama de vârstă și de costul tratamentului. Vârsta indicată este sub 65-70 de ani, atât pentru utilizarea agonștilor dopaminergici ca terapie de primă intenție cât și în utilizarea lor ca terapie adjuvantă. Aceasta rezultă din faptul că, la vârstnici, agonștii dopaminergici pot avea efecte nedorite asupra SNC (îndeosebi fenomene halucinatorii și somnolență diurnă). Inițial, dozele de agonist dopaminergic trebuie să fie mici, creșterea lor urmând să se facă progresiv. Dacă dozajul inițial al agonistului dopaminergic este extrem de agresiv, se pot declanșa efecte adverse consecutive, intolerabile. În consecință, pacientul poate renunța la terapie argumentând „intoleranța” la agentul introdus. Totodată, dozajul inadecvat al agonistului dopaminergic nu va putea controla simptomatologia și va crea falsa impresie a lipsei de eficiență a agentului introdus.

Cele mai frecvente efecte secundare ale agonștilor dopaminergici sunt cele mediate de stimularea receptorilor dopaminergici:

- greață,
- vărsături,
- hipotensiune ortostatică,
- vise strălucitoare, colorate,
- psihoză (cu halucinații și iluzii),
- tendința la adormire bruscă în timpul zilei

Diskineziile pot să apară și la tratamentul cu agonști dopaminergici, dar majoritatea au un potențial redus de a induce mișcări coreice și distonice, în

Tabelul 1*Timpul de înjumătățire și doza medie (mg/zi) a agonștilor dopaminergici*

Agoniști dopaminergici	t _{1/2} (h)	Doza de inițiere (mg)	Doza medie (mg/zi)
Bromcriptina	6	1,25 (de două sau trei ori)	10-40
Pramipexole	7-9	0,125 (de trei ori)	2-4,5
Ropinirole	6	0,125 (de trei ori)	3-24 (de regulă > 16mg/zi, după 1 an de tratament)
Cabergolina	65	0,25 (de trei ori)	0,5-5,0

comparație cu levodopa. Nu există dovezi evidente că efectele adverse legate de stimularea dopaminergică diferă între diferiții agonști dopaminergici când sunt utilizați în doze echipotente.

Clasa de derivați de tip ergolinic (derivați de secară cornută), care include bromcriptina și cabergolina, este asociată cu un spectru de sindroame inflamatoare și fibrotice (pulmonare, retroperitoneală, ș.a.). Complicația pleuro-pulmonară în cadrul terapiei pe termen lung cu un agonist dopaminergic de tip ergolinic are o incidență estimată la 2-6%. În urma întreruperii medicației, în majoritatea cazurilor, se poate produce rezoluția simptomatologiei. La pacienții la care regresia simptomelor este incompletă simptomele definitive pot crea deficiențe respiratorii.

Eficiența agonștilor dopaminergici scade în timp. În medie, după 1-2 ani de monoterapie, e posibil ca simptomele parkinsoniene să nu mai poată fi controlate satisfăcător, devenind necesară introducerea levodopei. Înainte de a introduce tratamentul cu levodopa, e preferabil să se maximizeze efectul obținut cu agonistul dopaminergic instituit.

Se sugerează că e bine ca tratamentul cu levodopa să fie întârziat cât mai mult posibil la pacienții mai tineri, dacă necesitățile funcționale impuse de activitatea socio-profesională o permit, iar atunci când devine necesară introducerea levodopa, aceasta să se facă gradat și cu doze mici.

Terapia combinată permite obținerea unor efecte antiparkinsoniene adecvate cu doze minime de levodopa. În acest fel, doza cumulativă de levodopa și riscul dezvoltării complicațiilor motorii sunt reduse, fără a se compromite nivelul controlului parkinsonian.

Dacă introducerea agonistului dopaminergic se face după inițierea terapiei cu levodopa, doza de levodopa poate fi redusă în timp. Anticipând efectele adverse ale levodopa, dacă se reduce doza de levodopa de la începutul administrării terapiei combinate și tratamentul cu agonist dopaminergic se inițiază cu doze mici, efectele antiparkinsoniene pot fi minime. Din acest motiv, atitudinea cea mai benefică este de a amâna reducerea dozei de levodopa, până la apariția efectelor adverse, care în majoritatea cazurilor sunt reprezentate de accentuarea diskineziilor (tabelul 2).

Tabelul 2*Motive de eșec al tratamentului p.o. cu un agonist dopaminergic*

Atitudine	Efect
Inițierea terapiei cu doze mari de AD	Efecte adverse intolerabile
Doze de întreținere subterapeutice	Lipsa controlului asupra simptomatologiei
Reducerea prematură a dozelor de levodopa	Lipsa controlului asupra simptomatologiei

Terapia cu agenți anticolinergici

Agenții anticolinergici exercită efect mai ales asupra tremorului. Din acest motiv pot fi utilizați la pacienții tineri cu BP (în general sub 60 de ani), la care aspectul clinic este dominat de tremor și funcțiile cognitive sunt intacte. Medicamentele anticolinergice influențează mai puțin rigiditatea, akinezia, tulburările de mers sau modificările reflexelor posturale (tabelul 3).

Foarte rar, creșterea acestor doze este benefică.

Efectele adverse cele mai importante sunt: tulburările de memorie, confuzia, halucinațiile, sedarea, disforia. Deși ele apar mai ales la persoanele vârstnice, o serie de studii atestă faptul că și pacienții tineri fără tulburări cognitive evidente pot prezenta disfuncții neuropsihiatrice în timpul tratamentului cu medicamente anticolinergice. Din aceste motive, mai ales la pacienții vârstnici, la care este recomandabil să se evite pe cât posibil aceste medicamente, înainte de începerea tratamentului sunt considerate utile evaluarea cognitivă, consemnarea antecedentelor psihiatrice, determinarea presiunii arteriale în clino- și ortostatism.

Efectele adverse periferice ale anticolinergicilor sunt: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, grețuri, retenție urinară, tulburări de deglutiție, tahicardie, urticarie și rash-uri alergice, reacții de fotosensibilitate, cauzând arsuri și roșeață la expuneri la soare minime.

Tabelul 3*Agenții anticolinergici utilizați în terapia bolii Parkinson*

Agent anticolinergic	Doza de întreținere
Trihexyphenidyl hydrochloride (Romparkin, Artane, Trihexane)	4-8 mg/zi
Benzotropine mesylate (Cogentin)	1-2 mg/zi
Biperiden hydrochloride (Akineton) Biperiden lactat (Akineton lactat)	4-6 mg/zi
Diphenhydramine hydrochloride (Benadryl)	100-150 mg/zi

Agenții anticolinergici sunt contraindicați la pacienții cu glaucom cu unghi închis. Pacienții cu glaucom cu unghi deschis trebuie examinați regulat din punct de vedere oftalmologic.

La pacienții cu hipertrofie de prostată, administrarea agenților anticolinergi poate determina apariția retenției urinare, iar la pacienții vârstnici sau cei cu deteriorare cognitivă poate determina stări confuzive.

La pacienții cu astm bronșic sau bronhopneumopatie cronică obstructivă, anticolinergicele pot crește vâscozitatea secrețiilor bronșice, agravând dificultățile respiratorii.

La pacienții cu tahicardie, disritmii cardiace, hipotensiune, hipertensiune, hipertiroidism, boală coronariană sau insuficiență cardiacă congestivă anticolinergicele trebuie utilizate cu atenție.

Agenții anticolinergici trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu ulcer gastric, reflux esofagian sau hernie hiatală asociată cu esofagită de reflux, deoarece aceste medicamente pot prelungi timpul de evacuare gastrică, diminua motilitatea gastrică și reduce presiunea sfincterului esofagian inferior.

Folosirea anticolinergicilor necesită precauție și la pacienții cu scaune diareice, deoarece acestea pot reprezenta un semn posibil de obstrucție intestinală incompletă. Aceeași precauție trebuie avută și la pacienții cu colită ulcerativă moderată.

În concluzie, datorită numeroaselor efecte adverse asociate utilizării medicației anticolinergice, aceasta este tot mai puțin utilizată, mai ales la pacienții vârstnici.

În cazul în care a fost utilizată, în momentul deciziei de retragere a terapiei anticolinergice, aceasta trebuie făcută treptat. În felul acesta se evită efectele de sevraj și de exacerbare acută a semnelor parkinsoniene, chiar și la pacienții care par să nu reacționeze clinic.

Terapia cu amantadină

Amantadina este eficientă în special în ceea ce privește reducerea rigidității și bradikineziei fiind utilizată în tratamentul pacienților cu boala Parkinson la debut, pentru a amâna tratamentul cu levodopa și în ideea unei posibilități de a furniza efecte neuroprotectoare. În plus, este demonstrat astăzi că amantadina este un medicament foarte util în prevenția și tratamentul diskineziilor induse de levodopa. Mecanismele de acțiune ale amantadinei, multă vreme incomplet cunoscute, constau în creșterea eliberării de dopamină din terminațiile presinaptice, efecte anticolinergice (deși evidențiate doar *in vitro* la doze mult mai mari decât cele terapeutice) și mai ales efect de antagonizare a receptorilor pentru glutamat de tip NMDA. În comparație cu anticolinergicele, amantadina s-a dovedit mai

eficientă în ceea ce privește reducerea rigidității și a akineziei, dar mai puțin eficientă în efectul asupra tremorului.

Tratamentul se inițiază cu doze de 100 mg zilnic timp de o săptămână, urmat, de creșterea dozei. Doza medie la adult este de 100 mg de 2 ori pe zi. Dozele mai mari nu par să aducă beneficii suplimentare și cresc posibilitatea efectelor adverse, mai ales riscul disfuncțiilor cognitive. Întreruperea tratamentului cu amantadină se face treptat, pentru a evita agravarea simptomelor parkinsoniene.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt: greață, anorexie, nervozitate, fatigabilitate, depresie, iritabilitate, insomnie, psihoze, anxietate, confuzie, tulburări de memorie, halucinații. Confuzia, halucinațiile, insomnia și coșmarurile pot determina întreruperea tratamentului cu amantadină. Ele apar mai frecvent la pacienții vârstnici, dar pot apărea la orice vârstă.

Efectele adverse periferice includ *livedo reticularis* și edeme la nivelul gleznei. Ele sunt rar suficient de severe pentru a determina întreruperea tratamentului.

Alte reacții adverse, mai puțin frecvente, includ crize epileptice, insuficiență cardiacă congestivă, hipotensiune ortostatică, edeme, leucopenie, dermatită, fotosensibilitate, gură uscată, rash, retenție urinară, constipație și vomă. Se pare că uscăciunea gurii, tulburările de vedere și retenția urinară sunt legate de efectele periferice anticolinergice ale amantadinei.

Toxicitatea SNC apare mai probabil când amantadina este utilizată în asociere cu alte medicamente antiparkinsoniene. Unii pacienți pot prezenta o agravare dramatică a simptomatologiei parkinsoniene la întreruperea tratamentului cu amantadină. Aceasta poate apărea chiar dacă nu s-a evidențiat nici un beneficiu clinic. Din aceste motive, tratamentul cu amantadină trebuie întrerupt treptat.

În timpul tratamentului cu amantadină trebuie urmărită apariția oricăror reacții adverse în special din partea SNC (confuzie, tulburări de memorie, halucinații, amețeli, depresie) și orice afectare renală.

Folosirea amantadinei necesită precauție la pacienții vârstnici și la cei cu istoric de insuficiență cardiacă congestivă, afecțiuni renale, boli hepatice, tulburări psihice, dermatită eczematoidă recurentă, crize epileptice.

În asociere cu anticolinergice, amantadina poate determina augmentarea efectelor adverse anticolinergice.

Terapia cu levodopa

Cea mai mare parte a pacienților parkinsonieni prezintă la administrarea de levodopa o ameliorare inițială stabilă a simptomatologiei. În funcție de

inhibitorul de decarboxilază conținut, există două categorii de produse de levodopa, sub diverse prezentări posologice unitare sau galenice (de ex. forme cu eliberare controlată). Astfel, asocierea benserazidă + levodopa în proporție de 1/4 se găsește în preparatul Madopar. Acesta este disponibil în doze de 12,5/50, 25/100 și 50/200 (prima cifră reprezentând doza de benserazidă, a doua cifră reprezentând doza de levodopa). Există și o formă dispersabilă de Madopar (25mg benserazidă/100 mg levodopa), și o formă cu eliberare controlată: Madopar HBS (Hydrodynamically Balanced System – 50 mg benserazidă/200 mg levodopa). Asocierea levodopa + carbidopa se găsește în posologii de 25/100 și 25/250 (prima cifră reprezentând doza de carbidopa, a doua reprezentând doza de levodopa).

Administrarea lor se poate iniția cu doze de 50 mg levodopa p.o, de 3 ori pe zi, după mese. Doza se va crește treptat la 100 mg de 3 ori pe zi după 1-2 săptămâni, în funcție de răspuns. Trebuie acordată o atenție sporită ajustării dozelor. Creșterea bruscă a dozelor poate produce complicații neuropsihiatrice, în timp ce scăderea bruscă poate să ducă la un sindrom akinetic rigid acut, cu probleme îngrijorătoare de tipul imobilității și riscul precipitării sindromului neuroleptic malign-like.

De obicei, nu există diferențe între preparatele de levodopa. La unii pacienți sunt necesare doze mari pentru a controla corespunzător simptomele. Creșterea dozei totale zilnice și a frecvenței administrării lor este necesară la majoritatea pacienților.

Reacțiile adverse produse de levodopa sunt doză-dependente și reversibile. Cele mai frecvente sunt manifestările gastrointestinale: greață, vărsături și anorexie. Levodopa poate produce de asemenea hipotensiune ortostatică, precum și reacții adverse cardiovasculare mai puțin frecvente ca: palpitații, tahicardie, disritmii și creșteri ale valorilor tensiunii arteriale. Din punct de vedere biochimic, se pot înregistra efecte hematologice, de regulă moderate: leucopenie, granulocitopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică, scăderea hemoglobinei și hematocritului, creșteri tranzitorii ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, ureei și creatininei. Datorită faptului că levodopa interacționează semnificativ cu aminoacizii alimentari atât în mecanismul de absorbție intestinală cât și în cel de străbateră a barierei hematoencefalice, la unii pacienți, eficacitatea sa poate scădea. Astfel, dacă răspunsul terapeutic al pacientului se deteriorează în mod regulat după mese, acesta trebuie sfătuit să reducă ingestia de proteine la mesele din timpul zilei, concentrându-le la masa de seară. De asemenea, în măsura în care este tolerată, administrarea levodopei, e indicat să se facă cu o oră înainte sau după masă. De asemenea, suplimentarea cantității

de piridoxina (vitamina B6) în regimul de alimentație reduce eficacitatea levodopei.

Greața, efect secundar frecvent întâlnit mai ales la începutul terapiei cu levodopa (sau alt agent dopaminergic precum agoniștii de receptori), urmată uneori de vărsături, poate fi evitată prin administrarea de domperidone, un antagonist de receptor dopaminergic periferic (care nu trece bariera hematoencefalică, fiind lipsit astfel de efecte centrale), în doze de 10-20 mg, cu 30 de minute înaintea ingerării preparatului de levodopa.

Levodopa necesită o urmărire atentă la pacienții cu: hiperfuncție tiroidiană, glaucom cu unghi îngust netratat, disritmii post-infarkt de miocard, istoric de ulcer gastric, osteomalacie, psihoză, astm bronșic sau emfizem pulmonar, boli severe cardiovasculare, pulmonare, renale, hepatice sau endocrine.

Cele mai serioase interacțiuni ale levodopei apar în combinația cu inhibitorii MAO (cu excepția inhibitorilor selectivi MAO-B), existând riscul crizelor hipertensive.

Levodopa poate potența efectele simpaticomimetice, motiv pentru care administrarea concomitentă impune pe lângă o supraveghere atentă și reducerea dozelor agentului simpaticomimetic.

Antipsihoticele clasice (fenotiazine, butirofenone, etc.) scad eficacitatea levodopei, deoarece sunt antagoniști ai receptorilor dopaminergici, în general neselectivi sau cu o oarecare selectivitate chiar asupra receptorilor de tip D2. Dintre antipsihoticele atipice, numai clozapina și quetiapina și-au demonstrat utilitatea la pacienții cu boala Parkinson, deoarece au efecte antipsihotice importante (extrem de importante la pacienții care fac complicații psihiatrice de acest fel) fără să agraveze simptomatologia parkinsoniană. Alte neuroleptice atipice precum olanzapina și risperidona pot agrava simptomatologia parkinsoniană, așa cum au demonstrat analizele studiilor clinice realizate până în prezent.

Cele mai importante probleme pe care le ridică tratamentul cu levodopa în timp sunt reprezentate însă de fluctuațiile motorii (și non-motorii) și dischineziile induse de această substanță.

Complicațiile motorii în Boala Parkinson se pot astfel clasifica după cum urmează:

În relație cu tratamentul:

- Fluctuațiile motorii
 - fenomenul „wearing-off“
 - fenomenul „on-off“
 - fenomenul „delayed-on“
 - fenomenul „no-on“ (eșec de doză)
- Diskinezii
 - de vârf de doză
 - difazice
 - distonia perioadei „off“

În relație cu boala:

- Tulburări de mers și echilibru;
- Posturile în flexie a gâtului și trunchiului;
- Hipofonia.

De asemenea, există o serie de alte efecte secundare dopaminergice motorii care nu se încadrează în categoria diskineziilor și fluctuațiilor motorii – ținând seama de mecanismul lor de producere – dar care clinic se pot suprapune peste acestea (mișcări coreice, stereotipii motorii, mioclonii, distonie, akatisie); diferențierea nu este numai teoretică, fiind importantă și din punctul de vedere al soluțiilor medicale de corectare a lor (v. mai jos, subcapitolul privind tratamentul pacienților cu boala Parkinson avansată).

Rezultă de aici că trebuie diferențiate complicațiile bolii induse de tratamentul dopaminergic de cele datorate extensiei leziunilor degenerative și la alte structuri neuronale din trunchiul cerebral, în procesul evolutiv natural al bolii. Mai mult decât atât, experții în domeniu sunt de acord astăzi că și alte complicații non-motorii care apar în timp la pacienții tratați cu levodopa sunt echivalente din punct de vedere patogenic cu fluctuațiile motorii; este vorba despre fluctuații senzoriale și comportamentale în relație cu levodopa („sensory & behavioural offs“): durerea, akatisia, depresia, anxietatea, panica, disfonia.

Analiza retroactivă a experienței internaționale acumulate de la introducerea în terapie a levodopei, în urmă cu peste 40 ani, și până în prezent a putut pune în evidență o serie de factori de risc pentru apariția complicațiilor motorii și non-motorii, dintre care un rol major îl au:

- durata bolii: cu cât este mai îndelungată, cu atât riscul de apariție a fluctuațiilor și diskineziilor este mai mare;
- doze zilnice de levodopa (> 300-600 mg);
- severitatea bolii: cu cât este mai mare la debut, cu atât riscul este mai mare;
- debutul precoce al b. Parkinson (40-47 ani).

Baza fiziopatologică a fluctuațiilor de tip wearing-off și on-off este determinată de procesul de degenerescență continuă a terminațiilor dopaminergice nigrostriate care, în timp, scad din ce în ce mai mult capacitatea de stocare a levodopei și transformarea ei la acest nivel în dopamină, astfel că, la un moment dat, durata efectului clinic al unei doze de levodopa se apropie din ce în ce mai mult de particularitățile farmacologice ale acesteia, respectiv de timpul de înjumătățire în circulație care este în jur de 2,5 ore. În schimb, fluctuațiile de tip delayed-on și no-on sunt determinate de tulburările de motilitate digestivă, manifestate prin prelungirea timpului de

evacuare gastrică ceea ce antrenează o întârziere și o scădere importantă a absorbției medicamentului administrat oral.

În schimb, diskineziile induse de levodopa recunosc o cu totul altă fiziopatologie, ele fiind consecința unor alterări metabolice neuronale și de transmisie sinaptică extrem de complexe, care afectează și alte sisteme de neurotransmițători (în particular cele glutamat-ergice și enkefalin-ergice) și modifică sistemele de semnalizare normală la nivelul circuitelor, direct și mai ales indirect, de la nivelul conexiunilor strio-palido-talamo-corticale.

Toate aceste modificări structurale și funcționale responsabile de apariția fluctuațiilor și diskineziilor recunosc drept cauză majoră stimularea discontinuă, pulsatilă, produsă de agenții dopaminergici cu timp scurt de viață plasmatică, precum levodopa standard.

Terapia cu inhibitorii de catecol-O-metiltransferază (COMT)

Inhibiția COMT împiedică degradarea levodopei după absorbția intestinală ameliorând penetrarea acesteia prin bariera hematoencefalică. Totodată, crește timpul de înjumătățire a levodopa și prelungeste efectul său clinic. Datorită acestor proprietăți ale inhibitorilor COMT, administrarea lor concomitentă cu levodopa determină creșterea concentrațiilor de levodopa dintre doze. Nivelurile de levodopa sunt menținute la valori medii, reducându-se astfel vârful nivelurilor maxime. În felul acesta, curba nivelurilor plasmatică de levodopa devine mai netedă, mai plană, iar disponibilitatea levodopa este mărită și continuă, comparativ cu disponibilitatea levodopa în monoterapie. S-a constatat clinic și experimental că obținerea unei astfel de concentrații plasmatică care să se apropie de o stimulare dopaminergică cât mai continuă se poate realiza prin administrare a cel puțin 4 prize de levodopa asociată cu entacapone.

Entacapone reprezintă inhibitorul COMT de elecție. Entacapone se administrează în doze de 200 mg cu fiecare doză de levodopa, fără a depăși o doză zilnică totală de 1600 mg. Efectele adverse asociate sunt în primul rând dopaminergice (diskinezie, diaree, grețuri, vărsături, hipotensiune și probleme neuropsihiatrice). Ele reflectă creșterea disponibilității de levodopa la nivel cerebral și tind să apară în primele zile ale tratamentului cu I-COMT, putând fi în general controlate prin scăderea dozei de levodopa cu aprox. 15-30%.

Recent, a apărut un nou preparat de levodopa care asociază în același comprimat *levodopa+carbidopa+entacapone* (denumire comercială *STALEVO*) care a fost înregistrat în mai multe țări și este în curs de înregistrare și în țara noastră, pentru care s-a

demonstrat aceeași eficiență clinică ca și în cazul asocierii care se practică în prezent între un preparat de levodopa standard (+ inhibitor de decarboxilază) și entacapone.

În caz de agravare a diskineziilor, după introducerea inhibitorului COMT se poate recurge la:

- reducerea unuia sau a tuturor dozelor zilnice de levodopa;
- scăderea numărului de doze zilnice de levodopa (creșterea intervalului dintre doze, dar nu mai mult de 6 ore);
- ambele metode de mai sus.

Un efect secundar care apare în terapia cu inhibitor COMT este modificarea culorii urinei, prin acumularea unui metabolit. Aceasta poate fi o sursă de îngrijorare pentru pacienți, motiv pentru care aceștia trebuie, în prealabil, informați.

Strategiile terapeutice în boala Parkinson sunt diferite, în funcție de stadiul evolutiv al bolii și relația temporală cu momentul stabilirii pentru prima dată a diagnosticului de boală Parkinson.

A. TRATAMENTUL ÎN BOALA PARKINSON LA DEBUT

După stabilirea diagnosticului pozitiv de boală Parkinson, se impune ca medicul neurolog să explice detaliat pacientului natura și evoluția bolii, care sunt posibilitățile terapeutice existente (insistând asupra faptului că *în prezent o astfel de boală neurodegenerativă nu poate fi vindecată*, dar există un tratament patogenic și simptomatic care poate ameliora semnificativ, din punct de vedere în special motor, performanțele pacientului și calitatea vieții sale zilnice pe termen îndelungat), care sunt posibilele complicații ale medicamentelor utilizate (riscul de complicații motorii și non-motorii la medicamentele dopaminergice, în particular la levodopa, care în același timp este cel mai eficient medicament cunoscut, sub aspectul ameliorării motorii) și faptul că, sub tratament boala va continua să evolueze, dar că această evoluție are o viteză diferită de la individ la individ și că, prin prisma rezultatelor studiilor clinice, unele dintre medicamentele utilizate pot încetini, dar nu pot opri, această evoluție, și în același timp pot scădea riscul de apariție a complicațiilor motorii (fără ca aceste medicamente să aibă eficacitatea simptomatică a levodopei, sub aspect motor).

În cazul depistării unei forme juvenile de boală Parkinson, trebuie insistat asupra decelării și a unor alte semne neurologice, în special fenomene distonice. De asemenea, diagnosticul de formă juvenilă de boală Parkinson trebuie să ne determine să insistăm în anamneză asupra existenței eventuale

și a unor alte cazuri de boală în aceeași familie, șansa de a ne afla în fața unei forme genetice cunoscute, mai rare, de boala Parkinson fiind mai mare. Într-o astfel de situație se poate recurge la efectuarea de teste genetice de laborator (inexistente în prezent în țara noastră).

O dată diagnosticul de boala Parkinson realizat, trebuie ca medicul să insiste ca pacientul să înțeleagă că scopul major al terapiei antiparkinsoniene actuale este acela de ameliorare semnificativă a invalidității motorii și a calității vieții zilnice (chiar dacă nu dispar toate semnele clinice ale bolii, care oricum în timp se vor accentua mai mult sau mai puțin lent) și de întârziere a complicațiilor motorii și non-motorii (legate de însuși tratamentul dopaminergic și/sau evoluția naturală a bolii).

În aceste condiții, în situația pacientului tânăr recent diagnosticat cu boală Parkinson, ținând seama de riscul său crescut ca în timp să dezvolte complicații motorii și non-motorii medicamentoase, dacă simptomatologia nu interferă deocamdată cu funcționalitatea vieții zilnice, se poate recurge la selegilină sau amantadină (și mai puțin recomandabil anticolinergicele) în terapie monodrog atâta timp cât simptomatologia poate fi ameliorată, amânând astfel terapia dopaminergică propriu-zisă (care însă va deveni necesară mai devreme sau mai târziu). În prezent recomandarea principală în acest stadiu de boală, la pacienții sub 65 ani se adresează însă agoniștilor de receptori dopaminergici, în special cei selectivi și non-ergolinici (pramipexol sau ropinirol, dintre cei înregistrați în țara noastră) în terapie monodrog deoarece pot ameliora simptomatologia parkinsoniană asemănător levodopei timp de mai mulți ani și mai ales previn semnificativ apariția complicațiilor motorii. Dacă însă, datorită necesităților funcționale impuse de activitatea socio-profesională și familială a pacientului, este necesară o ameliorare motorie rapidă și susținută, se va institui de la bun început tratament cu levodopa, dar în dozele minime necesare unei ameliorări semnificative și nu neapărat dispariției complete a simptomatologiei (de asemenea pentru a scădea pe cât posibil riscul complicațiilor medicamentoase în timp); terapia cu levodopa se poate institui precoce și dacă celelalte alternative terapeutice menționate mai sus nu sunt suficient de eficiente (dar numai dacă schemele de titrare au fost corect respectate până la atingerea dozelor recunoscute ca având eficacitate clinică) sau dacă induc reacții secundare greu de tolerat.

În particular pentru tremorul parkinsonian, studiile clinice au demonstrat o eficacitate semnificativă a dozelor chiar mai mici decât cele necesare ameliorării celorlalte simptome parkinsoniene, pen-

tru pramipexol și ropinirol; de asemenea pentru tremor poate fi adesea util propranololul în doze de 40-120 mg/zi (evident doar dacă nu sunt alte contraindicații de asociere a unui betablocont, determinate de comorbiditate).

B. TRATAMENTUL ÎN BOALA PARKINSON AVANSATĂ

Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează și vor afecta calitatea vieții zilnice și independența pacientului pentru efectuarea activităților curente. O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația dopaminergică, și în mod particular de levodopa.

De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început) deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, crește riscul de apariție a fluctuațiilor motorii și non-motorii precum și a diskineziilor induse de levodopa (v. mai sus factorii de risc și mecanismele acestor complicații, a căror cunoaștere ghidează modul de conducere a tratamentului, care trebuie să fie strict individualizat).

Practic, pentru pacienții tratați inițial cu selegiline, anticolinergice sau amantadină, când tulburările motorii se agravează, se va introduce fie un agonist dopaminergic cu acțiune de durată intermediară sau lungă, fie levodopa. De cele mai multe ori, obținerea unui răspuns terapeutic optim în acest fel permite renunțarea la primul tip de medicație.

Dacă pacientul era deja sub tratament cu un agonist dopaminergic, diminuarea răspunsului terapeutic impune inițial creșterea progresivă a dozelor acelui medicament până la restabilirea controlului simptomatologiei (dacă nu apar reacții secundare semnificative), dar fără a depăși dozele maxime recomandate; dacă agonistul respectiv nu mai este suficient de eficient din punct de vedere al simptomelor invalidante și este bine tolerat, se impune introducerea levodopei în dozele minim necesare pentru restabilirea controlului terapeutic, pacientul rămânând pe tratament combinat.

În situația în care terapia cu levodopa s-a introdus de la debutul clinic al bolii, și după un timp simptomatologia se agravează, fie se poate încerca o creștere progresivă a dozelor (dar se recomandă a nu depăși 600 mg/zi, fără ca această recomandare să fie o interdicție absolută), dar este de preferat să se asocieze un inhibitor de COMT (respectiv entaca-

pone) la fiecare priză de levodopa, cu recomandarea de a avea cel puțin 4 prize pe zi, pentru a obține o stimulare dopaminergică quasi-continuuă. Dacă introducerea inhibitorului de COMT antrenează apariția de reacții secundare dopaminergice, se recomandă diminuarea treptată a dozelor de levodopa până la dispariția acestora, dar cu menținerea unui control terapeutic adecvat. Dacă se obține în acest fel un control terapeutic stabil, această asociere de medicamente se poate administra și sub forma preparatelor de triplă asociere (Stalevo), care are avantajul reducerii numărului de comprimate pe care pacientul trebuie să și le administreze zilnic.

O altă posibilitate este aceea a introducerii în asociere cu levodopa (asociată sau nu cu un inhibitor de COMT) a unui agonist dopaminergic, respectând întotdeauna schema de titrare într-un ritm adecvat până la atingerea dozei terapeutice optime, ceea ce are cel mai adesea și avantajul că permite ca în timpul următor să se reducă (de obicei nu însă să se poată și renunța) doza zilnică de levodopa, crescând astfel șansele de a preveni sau întârzia apariția fluctuațiilor și/sau diskineziilor.

De asemenea, asocierea amantadinei la oricare dintre schemele terapeutice de mai sus, dacă este bine tolerată de pacient, are un rol important în prevenția diskineziilor.

În situația în care pacientul are asociate tulburări de somn specifice bolii Parkinson, se recomandă fie introducerea cabergolinei (care la nevoie, se poate asocia chiar cu un alt agonist deja existent în tratamentul pacientului respectiv) asociată oricăreia dintre schemele terapeutice menționate mai sus, fie utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlată asociate cu un preparat standard și/sau asocierea de inhibitor de COMT.

Uneori se pot observa situații în care, deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, poate să apară o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene ca expresie a instalării unei rezistențe terapeutice. În această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, fie, cel mai bine, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina – neînregistrată în țara noastră deocamdată) pentru un interval de timp limitat, după care adesea se observă reapariția răspunsului terapeutic adecvat la reinstituirea tratamentului anterior.

Din păcate, mai ales la pacienții cu boală Parkinson care evoluează de mulți ani, chiar sub un regim medicamentos corect condus de-a lungul anilor, vor apărea într-o proporție importantă complicațiile motorii și non-motorii, atât cele induse de medicație, cât și

cele datorate extensiei leziunilor degenerative la nivelul SNC, în special în trunchiul cerebral. Trebuie menționat faptul că aceste ultime complicații motorii (în special tulburările de inițiere a mersului, de blocaj motor, tulburările de echilibru și căderile frecvente) nu sunt ameliorate semnificativ de nici o formă de tratament medicamentos sau chirurgical.

Pentru ameliorarea tulburărilor motorii și non-motorii induse de levodopa, tratamentul trebuie strict individualizat, având însă în vedere unele recomandări ale experților în domeniu (Jankovic JJ, 2002, modificate și adaptate la posibilitățile actuale și de perspectivă imediată din țara noastră):

1. Tratamentul fluctuațiilor din boala Parkinson

- a. pentru fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing-off“):
 - creșterea frecvenței dozelor de levodopa
 - utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlată
 - utilizarea agoniștilor dopaminergici
 - asocierea inhibitorilor de MAO-B (selegiline)
 - asocierea inhibitorilor de COMT
 - utilizarea apomorfinei
 - tratament chirurgical (v. mai jos)
- b. pentru răspunsul de tip „delayed-on/no-on“:
 - administrarea medicației înainte de masă
 - reducerea cantității de proteine din alimentație
 - utilizarea de antiacide
 - folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa
 - utilizarea apomorfinei
- c. pentru fenomenele de „off“ (motorii și non-motorii):
 - creșterea dozelor și frecvenței administrării de levodopa
 - administrarea înainte de mese
 - folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa
 - utilizarea apomorfinei
- d. pentru fenomenele de „on-off“:
 - folosirea agoniștilor dopaminergici
 - folosirea medicației dopaminergice parenterale (apomorfină) sau a formelor de infuzie continuă cu levodopa (inexistente deocamdată în România)
- e. pentru fenomenul de „freezing“ (care nu întotdeauna este determinat de terapia cu levodopa – v. mai sus):
 - creșterea dozelor de levodopa
 - folosirea agoniștilor dopaminergici
 - folosirea inhibitorilor de MAO-B
 - reeducare funcțională a mersului
 - tratament chirurgical (v. mai jos)

2. Tratamentul diskineziilor din boala Parkinson

- a. pentru diskinezia de vârf de doză:
 - reducerea fiecărei doze de levodopa
 - utilizarea agoniștilor dopaminergici
 - utilizarea amantadinei
 - utilizarea clozapinei
 - utilizarea antagoniștilor de glutamat (în studii clinice)
 - utilizarea yohimbinei (neînregistrată în România)
 - utilizarea toxinei botulinice
 - tratament chirurgical (v. mai jos)
- b. pentru diskineziile difazice:
 - creșterea fiecărei doze de levodopa
 - utilizarea agoniștilor dopaminergici
 - utilizarea toxinei botulinice
 - tratament chirurgical (v. mai jos)

3. Tratamentul efectelor secundare proprii induse de levodopa

- a. periferice:
 - greață, vărsături, anorexie:
 - domperidone
 - hidroxizin, cyclizine
 - ondansetron
 - suplimentarea dozelor de carbidopa (inexistentă în prezent în România ca medicament separat de preparatele cu levodopa)
 - hipotensiune ortostatică:
 - midodrine
 - suplimentarea clorurii de sodiu în alimentație
 - suplimentarea dozelor de carbidopa (inexistentă în prezent în România ca medicament separat de preparatele cu levodopa)
 - utilizarea ciorapilor elastici medicali
- b. centrale:
 - coree, stereotipii:
 - reducerea dozelor de levodopa
 - reducerea sau excluderea eventualelor anticolinergice
 - introducerea amantadinei
 - asocierea yohimbinei
 - asocierea de antagoniști de glutamat
 - tratament chirurgical (v. mai jos)
 - distonie (nu întotdeauna determinată de levodopa, uneori face parte din tabloul bolii înseși):
 - reducerea dozelor de levodopa (dacă distonia apare ca manifestare a diskineziilor difazice, se crește doza)
 - preparate de levodopa cu eliberare controlată

- utilizarea de anticolinergice
- utilizarea de antidepresive triciclice
- utilizarea baclofenului, tizanidinei sau mexilitinei
- utilizarea de agoniști dopaminergici
- litiu (sub controlul riguros al litemiei)
- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical (v. mai jos)
- mioclonusul (nu întotdeauna este determinat de levodopa)
 - reducerea dozelor de levodopa
 - utilizarea clonazepamului
 - utilizarea valproatului
- akathisia (nu întotdeauna este determinat de levodopa)
 - utilizarea anxioliticilor
 - utilizarea propranololului
- halucinațiile (determinate de levodopa sau alte medicamente sau stări comorbide)
 - reducerea dozelor de levodopa
 - utilizarea clozapinei
 - utilizarea ondansetronei

Un aspect mai puțin abordat în descrierile clasice ale bolii Parkinson, dar din ce în ce mai mult aflat în atenția experților în domeniu în prezent, deoarece alterează semnificativ calitatea vieții pacienților, dar și a anturajului, și ridică probleme terapeutice uneori foarte dificile, îl constituie tulburările statusului mental.

Tulburările psihotice sunt în general tranzitorii și reversibile și cel mai adesea sunt induse de însăși medicația dopaminergică sau anticolinergică (v. mai sus). Medicamentul de elecție pentru controlul acestor manifestări, dacă nu dispar la ajustarea dozelor de medicamente antiparkinsoniene, este clozapina în doze mici (12,5-75 mg/zi), deoarece s-a demonstrat prin studii clinice controlate că, pe lângă o ameliorare semnificativă a tulburărilor psihotice, nu agravează simptomatologia parkinsoniană (mai mult, adesea ameliorează tremorul).

Marele dezavantaj al acestui medicament îl constituie riscul crescut de a induce leucopenie și agranulocitoză, motiv pentru care utilizarea clozapinei presupune o riguroasă monitorizare a hemoleucogramei și oprirea imediată a administrării când se observă o tendință de scădere a numărului total de leucocite și/sau de granulocite. Dintre celelalte anti-psihotice atipice care însă nu necesită monitorizare, singurul care se apropie de beneficiile clozapinei fără agravare a parkinsonismului, conform rezultatelor studiilor clinice controlate, este quetiapina în doze de 25-150 mg/zi.

Demența este o complicație a progresiei naturale a bolii Parkinson primare care apare la un procent

semnificativ dintre acești pacienți (20-30%, cifră diferită în funcție de autori), după un număr de ani de evoluție.

Prezența tabloului demențial impune diagnosticul diferențial cu boală difuză cu corpi Lewy. Studiile clinice recente au evidențiat unele rezultate benefice atât asupra tulburărilor comportamentale cât și asupra tulburărilor cognitive (semnificative deși mai modeste) ale inhibitorilor de colinesterază (donepezil, galantamina, rivastigmina). Pe baza acestor rezultate, în cazuri individuale, se poate susține utilizarea unuia dintre aceste medicamente, fără să fie însă o indicație înregistrată în prezent.

Tulburările afective, în special depresia, reprezintă manifestări frecvente la pacienții cu boala Parkinson. Ele pot fi ameliorate de însuși tratamentul dopaminergic specific (în special cu unii agoniști dopaminergici precum pramipexol-ul și ropinirol-ul), dar și de utilizarea antidepresivelor triciclice (utilizare limitată în timp în principal de efectele lor secundare cardiovasculare) și a inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (atenție la recomandarea de a nu se asocia cu inhibitori de MAO – v. mai sus). Nu sunt în prezent date rezultate din studii clinice privitor la eficacitatea altor clase de antidepresive în boala Parkinson.

Tulburările de somn din boala Parkinson, de o deosebită complexitate, pot fi parțial prevenite prin utilizarea medicației antiparkinsoniene specifice (v. mai sus). O problemă particulară o pune semnalarea somnolenței diurne la acești pacienți determinată pe de o parte, se pare, de modificări patogenice, probabil diencefalice, legate de însuși procesul neurodegenerativ, iar pe de altă parte de unele medicamente antiparkinsoniene (în particular agoniștii dopaminergici), sedative și antidepresive. În această situație se pot recomanda substanțe stimulante precum *suplimentarea de cofeină* sau medicamente vigilizante ca *metilphenidat* (Ritalin 5-10 mg/zi) sau *modafinil* (Modiodal, Provigil 100-200 mg/zi) – acestea din urmă nefiind încă înregistrate în România. S-a mai semnalat la pacienții cu boală Parkinson o disomnie manifestată prin tulburări ale comportamentului somnului REM care poate fi ameliorată prin administrarea înainte de culcare a 0,5-1 mg de clonazepam.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentele chirurgicale prezente și posibile în boala Parkinson constau în:

- Leziuni ablativă și/sau stimulare cerebrală profundă la nivelul talamusului, globulus pallidus intern, nucleu subtalamic.

- Transplantul de mezencefal fetal uman, mezencefal fetal porcine, alte surse (celule stem sau celule din corpul carotidian), cu sau fără factori trofici.

Tratamentul chirurgical trebuie rezervat pacienților tineri, cu complicații motorii severe, care nu au răspuns la metodele farmacologice cunoscute, și care nu prezintă afectare cognitivă și psihologică. De asemenea, el trebuie efectuat numai în clinici specializate în care există *echipe medicale* complexe (neurolog, neurochirurg, neurofiziolog, neuroimagist, neuropsiholog ș.a.) cu multă *experiență atestată* în acest tip de terapie și în care rata de succes este mare și complicațiile sunt reduse.

Chirurgia stereotaxică s-a îmbunătățit datorită noilor tehnici neuroimagistice care permit vizualizarea diferitelor părți ale ganglionilor bazali. Ghidajul stereotaxic bazat pe RMN și monitorizarea electrofiziologică în timpul intervenției contribuie la o poziționare mai precisă în zonele profunde ale creierului.

Stimularea cerebrală profundă, ca o alternativă la chirurgia distructivă, poate fi aplicată unilateral sau bilateral, în loc de ablație, cu avantajul ajustării efectelor la necesitățile pacienților prin controlul efectelor adverse și optimizarea beneficiului. Pentru stimularea profundă este necesară și existența facilităților de urmărire și reglare repetată a parametrilor de stimulare în funcție de evoluția bolii. Locul cel

mai bun de stimulare este subthalmusul. Efectul antiparkinsonian poate fi deosebit, unii pacienți putând renunța complet la tratamentul cu levodopa, la alții fiind posibilă reducerea semnificativă a dozei zilnice totale și a numărului de doze de levodopa. Efectul asupra semnelor axiale ca vorbirea, instabilitatea posturală și freezing-ul este însă mai puțin evident.

O analiză recentă a eficacității și a raportului risc/beneficiu realizată de Movement Disorders Society cu privire la diferitele procedee chirurgicale utilizate în boala Parkinson a arătat că în prezent există tendința de a se face din ce în ce mai rar intervenții lezionale (fie și foarte selective) deoarece efectele lor benefice inițiale, dispar în timp și mai mult favorizează apariția diskineziilor (extrem de greu de controlat terapeutic ulterior), că intervențiile de transplant celular rămân deocamdată doar rezervate studiilor clinice (se impun în prezent o serie de clarificări în principal de ordin biologic în acest domeniu), în timp ce intervențiile de stimulare cerebrală profundă bilaterală (cu respectarea extrem de riguroasă a indicațiilor și contraindicațiilor), mai ales asupra nucleului subthalmic, rămân deocamdată singurele a căror indicație pare să se mențină și să fie din ce în ce mai mult folosite (deși au și ele o serie de neajunsuri, în special de ordin tehnic, dar și lezional, pentru care însă se caută soluții de rezolvare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Jankovic JJ, Tolosa E (eds.) – Parkinson's disease & movement disorders, 4-th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
2. Harris JM, Fahn S – Genetics of Movement Disorders, in: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL, Nestler EJ (eds.). The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease, 3-rd edition, 351-368, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2003.
3. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O et al – Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 58(1):11-7, 2002.
4. Olanow CW, Watts RL, Koller WC – An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 56 (11 Suppl 5):S1-S88, 2001.
5. Starr PA, Vitek JL, Bakay RA – Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 43:989-1013, 1998.
6. Sudarsky LR – Movement disorders, in: Samuels MA (ed.). Manual of neurologic therapeutics, 7-th edition, 388-409, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
7. * * * – Abstracts of The Movement Disorder Society's Eighth International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement Disorders*, 19 (suppl. 9), 2004.