



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Boala Parkinson**  
**Protocol clinic național**

**PCN - 286**

**Chișinău, 2017**

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din  
30.03.2017, proces verbal nr. 1**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.623 din 24.07.2017 cu privire  
la aprobarea Protocolului clinic național „Boala Parkinson”**

**Elaborat de colectivul de autori:**

<b>Ion Moldovanu</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Grigore Zapuhlîh</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Gabriela Pavlic</b>	Universitatea de Medicină și Farmacie „N.Testemițanu”
<b>Lilia Rotaru</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Stela Odobescu</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Valeriu Matcovschii</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
<b>Dan Lîsîi</b>	IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

**Recenzenți oficiali**

<b>Victor Ghicavii</b>	Catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Ghenadie Curocichin</b>	Catedra medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Valentin Gudumac</b>	Catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
<b>Vladislav Zara</b>	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
<b>Maria Cumpănă</b>	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
<b>Diana Grosu-Axenti</b>	Compania Națională de Asigurări în Medicină

## CUPRINS

<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT</b> .....	<b>3</b>
<b>PREFAȚĂ</b> .....	<b>3</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ</b> .....	<b>3</b>
A.1. Diagnosticul.....	3
A.2. Codul bolii (CIM10).....	3
A.3. Utilizatorii.....	3
A.4. Scopurile protocolului.....	4
A.5. Data elaborării protocolului .....	4
A.6. Data actualizării protocolului.....	4
A.7. Data următoarei revizuirii .....	4
A.8. Lista și informații de contact ale autorilor care au participat la elaborarea protocolului.....	4
A.9. Definițiile folosite în document.....	5
A.10. Informația epidemiologică.....	5
<b>B. PARTEA GENERALĂ</b> .....	<b>6</b>
B.1. Nivel de asistență medicală primară .....	6
B.2. Nivel consultativ specializat (neurolog).....	7
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	8
<b>C 1. ALGORITMI DE CONDUITĂ</b> .....	<b>10</b>
<i>C.1.1. Algoritmul de diagnostic și evidență a pacienților cu boala Parkinson</i> .....	<i>10</i>
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR</b> .....	<b>11</b>
<b>D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI</b> .....	<b>36</b>
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	36
D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator.....	36
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de neurologie, spitale de neurologie.	36
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI</b> .....	<b>37</b>
<b>ANEXE</b> .....	<b>38</b>
Anexa 1. ....	38
Anexa 2. ....	48
Anexa 3. ....	49
Anexa 4. ....	50
Anexa 5. ....	50
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	<b>51</b>

## ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

CIM 10	Clasificarea internațională a maladiilor, ediția 10-a, OMS
USMF	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
INN	Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
BP	Boala Parkinson
TC	Tomografie computerizată
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
L-dopa	Levodopa
Inhibitorii MAO-B	Inhibitorii monoaminoxidazei B
Inhibitorii COMT	Inhibitorii catceol-O-metil-transferazei

### PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii catedrei neurologie, Facultatea Medicina Generală USMF „Nicolae Testemițanu” și ai Institutului de Neurologie și Neurochirurgie.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind boala Parkinson și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în funcție de posibilitățile reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

### A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

#### A.1. Diagnosticul: Boala Parkinson

##### *Exemple de diagnostice clinice:*

1. Boala Parkinson, forma cu predominarea tremorului, afectare bilaterală, stadiul II după Hoehn și Yahr, instabilitate posturală subcompensată
2. Boala Parkinson cu debut precoce, forma predominant rigidă, stadiul III după Hoehn și Yahr, instabilitate posturală decompensată, tulburare de ortostațiune și de mers, căderi repetate
3. Boala Parkinson cu debut precoce, forma mixtă, stadiul II după Hoehn și Yahr, instabilitate posturală compensată

Etapa complicațiilor motorii ale bolii cu fluctuații motorii de tip sfârșit de doză și distonie off, diskinezii de vârf de doză

#### A.2. Codul bolii (CIM 10): G20

#### A.3. Utilizatorii:

1. oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicale de familie);
2. centrele medicilor de familie (medici de familie);
3. cabinete de consultație neurologie în instituțiile/secțiile consultative (neurologi);
4. secții neurologie în spitalele generale municipale, raionale;
5. spitalele de neurologie republicane (neurologi);
6. centrele medicinei de urgență (medici ai serviciului urgență);
7. centrele de crize (psihoterapeuți, psihologi, asistente medicale, asistenți sociali)

*Notă:* Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

#### A.4. Scopurile protocolului:

1. Facilitatea procesului de diagnosticare a bolii Parkinson
2. Sporirea calității managementului și tratamentului pacienților cu BP
3. Ameliorarea calității vieții pacienților cu BP
4. Depistarea oportună a pacienților cu un debut precoce al BP

5. Evitarea invalidizării și a stigmatizării bazate pe efectele asupra motilității la pacienții cu maladie neurodegenerativă progresivă.

**A.5. Data elaborării protocolului: 2017**

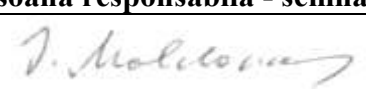


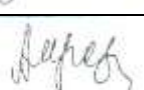

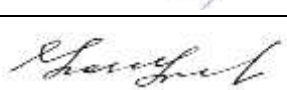
**A.6. Data actualizării protocolului:**

**A.7. Data următoarei revizuirii: 2019**

**A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului**

Numele	Funcția deținută
Ion Moldovanu	d.h.ș.m., profesor universitar, cercetător științific principal Laborator Neurologie Funcțională, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Grigore Zapuhlîh	d.h.ș.m., profesor universitar, director general, IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie
Gabriela Pavlic	d.ș.m., asistent universitar catedra neurologie USMF „N.Testemițanu”
Lilia Rotaru	d.ș.m., conferențiar cercetător, cercetător științific superior în Laboratorul Neurologie Funcțională al IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Stela Odobescu	d.h.ș.m., conferențiar cercetător, Șef Laborator Neurologie Funcțională al IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Valeriu Matcovschi	d.h.ș.m., cercetător științific în Laboratorul Neurochirurgie Anestezie și reanimare al IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Dan Lîsîi	d.ș.m., Șef Laborator Anestezie Chirurgie și Reanimare al IMSP Institutului de Neurologie și Neurochirurgie

**Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat**

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Comisia Științifico-Metodică de profil „Neurologie”	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de Experți al MS RM	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

**A.9. Definițiile folosite în document**

**Boala Parkinson** este o afecțiune neurodegenerativă cronică progresivă, cu un debut lent insidios, de cauză necunoscută care afectează sistemul dopaminergic și este caracterizată prin prezența simptomatologiei predominant motorii (bradikinezie, tremor de repaus, rigiditate și instabilitate posturală). Afectarea altor sisteme, precum cel colinergic, noradrenergic și

serotonergic este responsabilă de semnele motorii tardive, cât și de simptomele nemotorii ale bolii.

**Parkinsonism**-sindrom clinic, definit prin prezența bradikineziei și cel puțin unuia din următoarele semne: rigiditate, tremor de repaus sau instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări cerebeloase, vestibulare, vizuale sau proprioceptive.

**Starea „off”** este definită ca perioada în care predomină simptomatologia parkinsoniană de bază, uneori sub forma unei adevărate crize cu lentoare severă, rigiditate și tremor, lăsând pacientul imobil și incapacitant.

**Starea „on”** se caracterizează prin efectul benefic al levodopei, care domină semnele parkinsoniene și pacienții pot activa într-o măsură mai mare sau mai mică.

**Recomandabil** nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

## A.10. Informația epidemiologică

- BP se întâlnește în proporție de 0,3% în populația generală, având o tendință de creștere exponențială cu vârsta: 1,5% în populația cu vârstă după 65 de ani și 3,5% în populația cu vârstă după 85 de ani (Lang A., Lozano M., 1998, Rascol A., 1998; Голубев В.Л. et al., 2000)
- Boala Parkinson este cauza cea mai frecventă a sindromului parkinsonian și a doua cauză de handicap motor de origine neurologică (după accidentul vascular cerebral) la subiectul vârstnic.
- Boala Parkinson este a doua maladie degenerativă ca frecvență după maladia Alzheimer, cu o rată generală a incidenței de 4,5-19 la 100 000 de persoane pe an. Această variație este probabil determinată de diferențele metodologice și de definiție a cazurilor, precum și

de distribuția după vârstă a populației de studiu. Ratele ajustate după vârstă sunt o cifră mai veridică și variază între 9,7-13,8 la 100 000 de persoane pe an. Pentru o afecțiune cronică cu evoluție progresivă ca BP, prevalența este mai mare decât incidența, ratele ajustate după vârstă fiind cuprinse între 72-258,8 la 100 000 de persoane. Diferențele în cifrele de prevalență pot fi legate de factorii de risc ai mediului sau de diferențele în baza genetică a populației de studiu.

- Deși maladia se manifestă, de obicei, în a cincea sau a șasea decadă a vieții, datele recente prezintă informație despre creșterea incidenței odată cu avansarea în vârstă, începând chiar cu o vârstă mai precoce (Van Den Eeden S.K. et al., 2003).
- Pacienții cu debutul bolii înainte de vârsta de 40 de ani se consideră cu debut precoce, în cazul debutului între 21- 40 de ani- cu debut la vârstă tânără, iar până la vârsta de 21 de ani – cu debut juvenil. Contribuțiile din domeniul geneticii au demonstrat că o mare parte dintre pacienții cu debut al bolii la vârstă tânără sau juvenilă au o etiologie de origine genetică.

**Nota 1:** Incidența bolii Parkinson în Republica Moldova nu a fost subiectul unei cercetări epidemiologice, iar BP nu este în lista maladiilor cu raportare statistică. Pentru calcularea valorilor incidenței și prevalenței se recomandă includerea BP în lista maladiilor cu raportare statistică obligatorie pentru crearea unei baze de date și facilitarea managementului acestei categorii de pacienți.

**Nota 2:** Diagnosticul maladii este unul clinic și se bazează pe un set de criterii internaționale acceptate, iar diagnosticul definitiv este cel histologic cu evidențierea schimbărilor morfologice caracteristice.

## B. PARTEA GENERALĂ

<b>B1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Suspectarea diagnosticului de BP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Semnele motorii permit suspectarea BP (Caseta 3,4).</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (Caseta 1).</li> <li>• Identificarea cauzelor iatrogene de parkinsonsim (Anexa nr.4)</li> </ul>
1.2. Luarea deciziei: consultația specialistului și/sau spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prezența semnelor motorii ale bolii cu interferarea activităților cotidiene (Caseta 3,4).</li> <li>• Evoluția rapid progresivă a simptomelor (Caseta 10,11).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomandarea consultației specialistului neurolog tuturor pacienților cu suspecție de BP</li> <li>• Spitalizarea obligatorie în cazurile prevăzute (Caseta 28; Algoritmul C1)</li> </ul>
<b>2. Supravegherea</b>		
Algoritmul C1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starea somatică se monitorizează în scopul de a evita efectele adverse ale preparatelor dopaminergice (Caseta 26).</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizarea stării somatice a pacientului în tratament, cu terapia de substituție (Caseta 26).</li> </ul>
<b>2. Nivel consultativ specializat (neurolog)</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Diagnosticul</b>		
1.1. Confirmarea diagnosticului de BP C.2.3.1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În BP există criteriile de diagnostic clinic și criteriile de excludere (Caseta 3,4,5,6,7, 8).</li> <li>• Tratamentul corect necesită diagnosticare specializată (Caseta 6,7,8).</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (Caseta 1).</li> <li>• Evaluarea semnelor clinice obligatorii (Casetele 3,4).</li> <li>• Evaluarea absenței semnelor de excludere (Caseta 7).</li> <li>• Efectuarea la necesitate a investigațiilor suplimentare (TC sau RMN cerebrală) (Caseta 27)</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial (Tabelul 3).</li> <li>• Evaluarea modalităților de tratament disponibile (Caseta 29,30, Tabelul 4, Schema 6). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testul acut cu Levodopum (Caseta 9)</li> </ul> </li> </ul>
1.2. Selectarea tacticii de inițiere a tratamentului C.2.4.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea riscului de prezentare a efectelor adverse a preparatelor dopaminergice (Tabelul 4, Caseta 26, 29,30).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluarea criteriilor de spitalizare (Caseta 28).</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial (Tabelul 3).</li> </ul>
<b>2. Tratamentul la domiciliu</b>		
2.1. Corijarea simptomaticei motorii care influențează activitățile cotidiene C.2.4.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În caz de predominare a</li> </ul>	<b>Obligatoriu:</b>

	tremorului cu influență asupra activităților cotidiene și sociale (Caseta 29,30,32,36, Schema 6,7) • Evitarea invalidității ca rezultat al izolării sociale din cauza tulburărilor motorii axiale (Caseta 12,13,14).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levodopum (doar în combinație) în regim adaptat (Caseta 29,30).</li> <li>• Combinație de Levodopum cu agoniști dopaminergici și/sau anticolinergice (Caseta 29,30, Schema 6,7)</li> <li>• Aplicarea psihoterapiei</li> <li>• Neurorecuperarea (Algoritmul C1).</li> </ul>
2.2. Corijarea simptomaticei nemotorii care influențează activitățile cotidiene	• Evitarea invalidității prin combinarea metodelor farmacologice și nefarmacologice în tratamentul complex (Caseta 15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25, Schema 2,3,4,5).	<b>Oblicatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cu Levodopum (doar în combinație) (tratament continuu de substituție) (Caseta 29,30, 32).</li> <li>• Neurorecuperarea (Algoritmul C1).</li> </ul>
<b>3. Supravegherea îndelungată</b>	Supravegherea neurologului este indicată pacienților pe tot parcursul vieții (Algoritmul C1).	<b>Oblicatoriu:</b> Conform recomandărilor medicale (Caseta 26).
<b>4. Neurorecuperarea</b>	Adaptarea pacienților și îngrijitorilor la efectele motorii pe termen lung a unei maladii cronice pentru ameliorarea calității vieții și evitarea complicațiilor (Algoritmul C1).	Recuperarea abilităților motorii (Algoritmul C1)

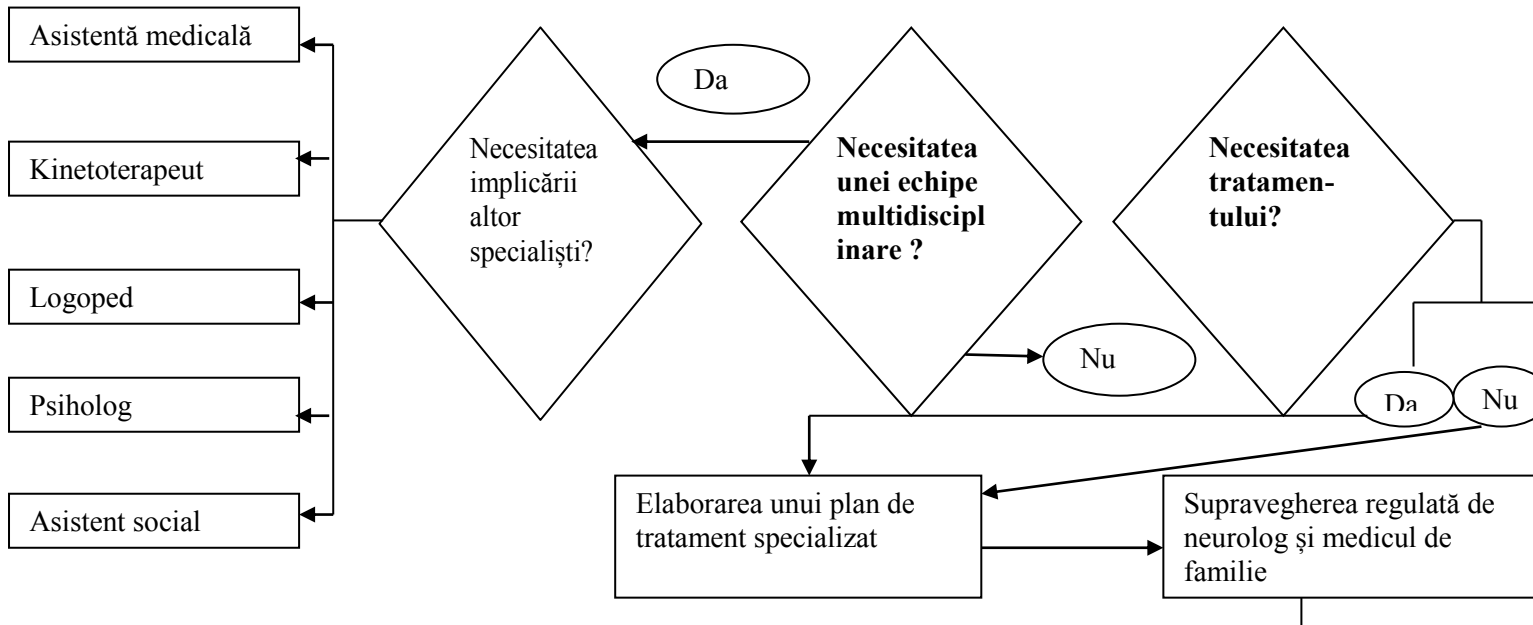
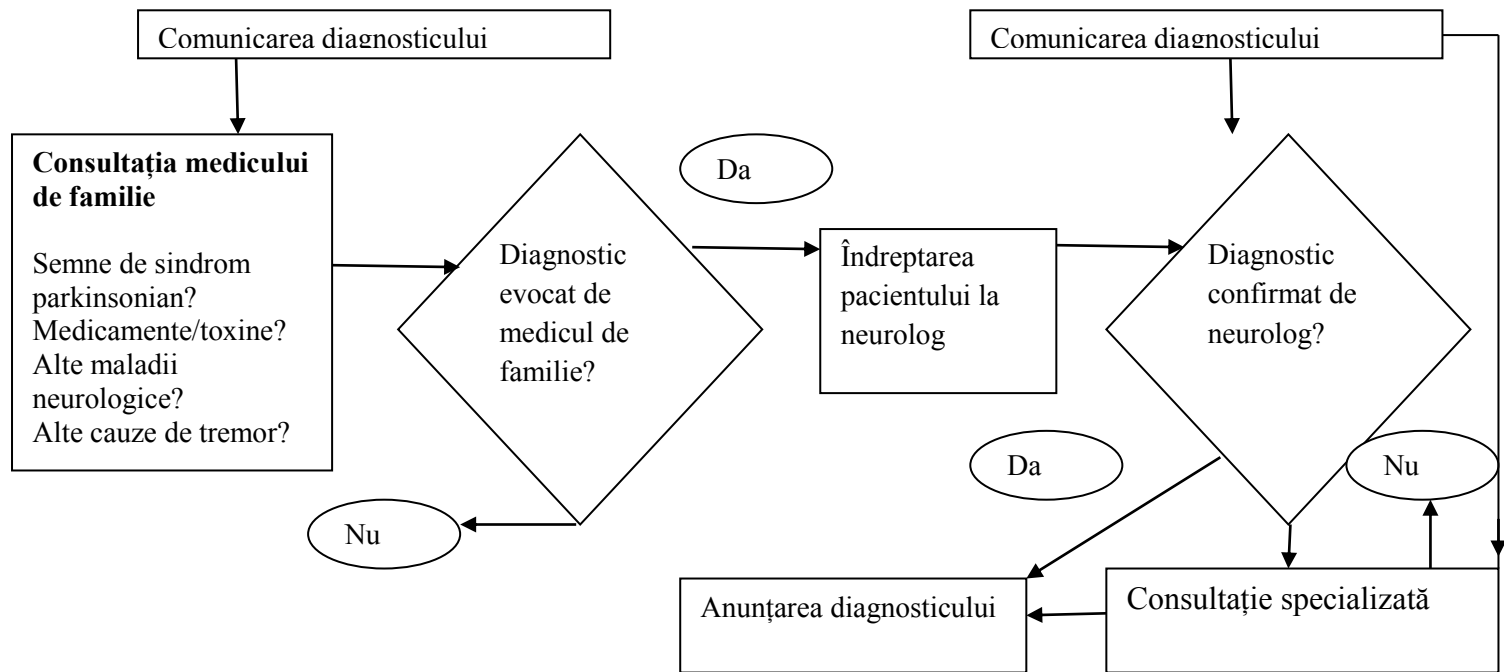
<b>B3. Nivel de asistență medicală specializată</b>		
<b>Descriere (măsur)</b>	<b>Motive (reper)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b>	• Evitarea efectelor negative asupra sănătății (Caseta 28).	Criteriile de spitalizare (staționar) (Caseta 28).
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de BP C.2.3.1	• Efectuarea diagnosticului corect, deoarece multe afecțiuni neurodegenerative au simptome comune (Caseta 7, Tabelul 3).	<b>Oblicatoriu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza (caseta 1).</li> <li>• Evaluarea semnelor motorii (Casetele 3,4,5,6,8).</li> <li>• Evaluarea semnelor nemotorii ale bolii (Caseta 15, 16, 17,18,19,20,21,22,23,24,25, Schema 2,3,4,5)</li> <li>• Examenul de laborator (Caseta 26)</li> <li>• Efectuarea diagnosticului diferențial (Tabelul 3).</li> <li>• Evaluarea modalităților de tratament și ajustarea lor (Caseta 29,30, 31, 32,33,34, Schema 6,7)</li> </ul>
<b>3. Tratamenteul</b>		
		<b>Oblicatoriu:</b>



<p><b>3.1 Testarea răspunsului acut la levodopa C 2.3.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Tratamentul eficient specific, efectuat în serviciile specializate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim de tratament în condiții de staționar (<i>Caseta 9</i>).</li> <li>•Evaluarea eficacității pe termen scurt a testului cu levodopa (<i>Caseta 9</i>).</li> </ul>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<p><b>3.2. Terapia continuă invazivă cu agonisți dopaminergici și/sau levodopa (apomorfină perfuzie, levodopa enteral)<sup>*</sup></b> <b>C.2.4.3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul eficient specific, efectuat în serviciile specializate (<i>Schema 7</i>)</li> </ul>	<p><b>Obligatori:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regim de tratament în condiții de staționar.</li> <li>• Stabilirea dozei adecvate în administrare preparatelor dopaminergice</li> <li>• Supravegherea în vederea complicațiilor (<i>Caseta 31,32,33,34,35,36,37, 38, Tabelul 5</i>).</li> </ul>
<p><b>3.3. Corijarea tratamentului C.2.4.3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Evaluarea eficacității regimului ales asupra fluctuațiilor motorii și diskineziilor (<i>Caseta 31,32,33,34</i>).</li> <li>• Evaluarea oportunității tratamentului chirurgical și a modalităților acestuia (<i>Caseta 35,36,37</i>)</li> <li>• Evitarea invalidității ca rezultat al dizabilităților motorii (<i>Anexa 1</i>)</li> </ul>	<p><b>Recomandabil:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizarea combinațiilor de medicamente dopaminergice (<i>Schema 7</i>).</li> <li>• Neurorecuperarea (<i>Algoritmul C 1</i>).</li> </ul>
<p><b>4. Externarea</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ameliorarea/stabilizarea stării: controlul perioadelor de fluctuații motorii și diskinezii sau obținerea rezultatului maxim posibil cu mijloacele disponibile (<i>Caseta 31,32,33,34</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Externarea se efectuează în baza ameliorării controlului simptomelor parkinsoniene și a fluctuațiilor lor sau în baza rezultatului maxim posibil cu mijloacele disponibile</li> </ul>
<p>4.1. Externarea, nivel neurolog de sector</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menținerea regimului ales de medicamente dopaminergice (<i>Schema 7</i>).</li> </ul>	<p>Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosticul exact detaliat.</li> <li>• Rezultatele investigațiilor efectuate.</li> <li>• Recomandările explicite pentru pacient.</li> <li>• Programul individual de tratament</li> <li>• Recomandările pentru medicul de familie</li> </ul>

## C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

### Algoritmul de diagnostic și evidență a pacienților cu boala Parkinson



#### Consultația la neurolog

În afară de supravegherea regulată, îndeosebi în caz de:

- modificarea regimului de tratament
- efecte adverse ale medicației
- agravarea semnelor motorii
- complicațiile motorii
- tulburări nemotorii grave (tulburări neuropsihiatrice, vegetative, dureri)
- indicații pentru tratament chirurgical

#### Medicul de familie în colaborare cu alți specialiști

- comunicarea și susținerea psihologică a pacientului parkinsonian
- supravegherea evoluției bolii cu anticiparea complicațiilor
- supravegherea tratamentului medicamentos
- tratamentul tulburărilor nemotorii
- evaluarea necesității îngrijirilor paliative
- organizarea unei internări la necesitate
- acordarea atenției necesare îngrijitorilor

#### Criteriile pentru spitalizare

- agravarea semnificativă a semnelor parkinsoniene în legătură cu evoluția propriu-zisă a bolii, de exemplu o stare de off prelungit sau majorarea diskineziilor (dacă nu au putut fi înlăturate în condiții de ambulator)
- modificare acută a stării mintale, inclusiv anxietate, confuzie, halucinații sau tulburări psihotice (dacă nu au putut fi înlăturate în condiții de ambulator)
- o modificare acută a stării somatice, precum pneumopatia, infecția urinară, ocluzia intestinală etc.
- traumatism secundar unei căderi, de exemplu fractura de col femural

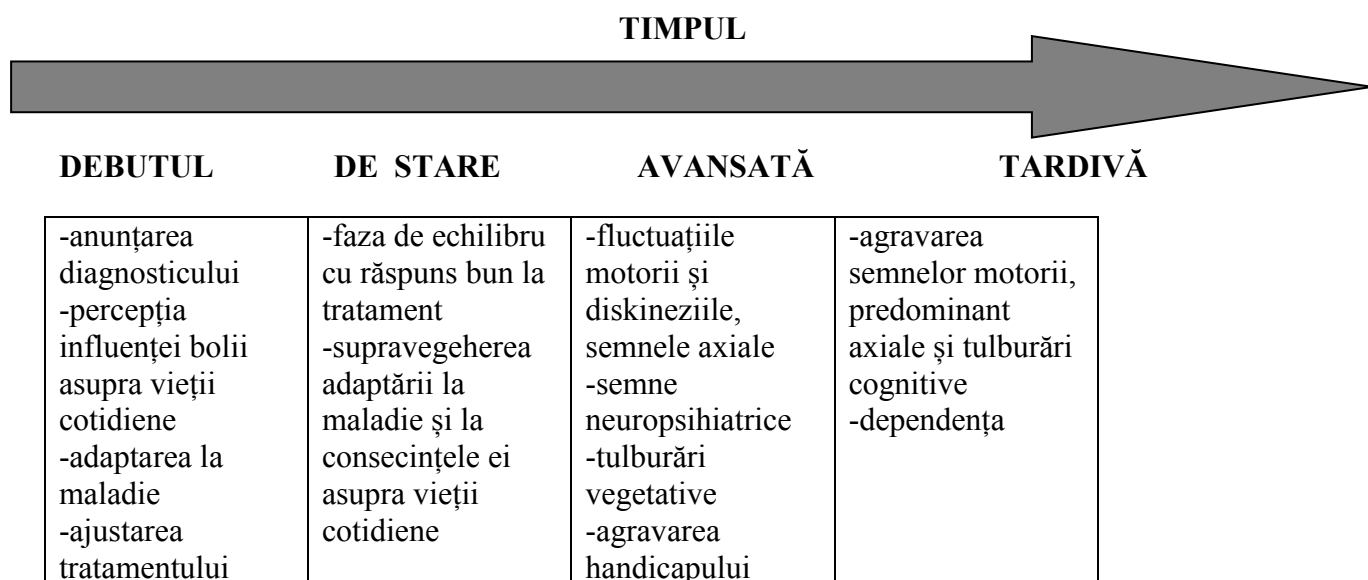
## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

### C.2.1. Clasificarea

Tabelul 1. *Clasificarea bolii Parkinson*

<b>Forma nosologică și codul clasificării</b>	<b>G 20 Boala Parkinson</b>
<b>Formele bolii</b>	Cu predominarea tremorului Akinetico-rigidă Mixtă
<b>Complicațiile</b>	Fluctuațiile motorii și diskineziile Sindromul de dereglare dopaminergică

Schema 1. *Etapele de evoluție a bolii*



Tabelul 2. *Nivelul și gradul de evidență*

<b>Clase de evidență</b>	<b>Interpretare</b>
<b>Clasa I</b>	Tratamentul este util și eficient.
<b>Clasa II</b>	Evidență ambiguă sau divergență de opinii referitor la eficacitatea sau la utilitatea tratamentului.
<b>Clasa IIa</b>	Evidență predominant în favoarea tratamentului.
<b>Clasa II b</b>	Utilitatea și eficacitatea tratamentului este demonstrată insuficient.
<b>Clasa III</b>	Evidența existentă pledează pentru ineficacitatea tratamentului.
<b>Niveluri de evidență</b>	<b>Interpretare</b>
Nivelul A	Datele sunt colectate din studii randomizate multiple.
Nivelul B	Datele sunt colectate din studii randomizate unice sau studii nerandomizate.
Nivelul C	Opinie comună a experților.

## C.2.2. Profilaxia

### C.2.2.1. Factorii de risc

#### Caseta 1. Factorii de risc în dezvoltarea bolii Parkinson:

- factori de mediu-expunerea prelungită la solvenți organici, la metale grele (mercur, plumb), mangan (la sudori)
- locuința în mediu rural (expunerea la pesticide clororganice, utilizarea apei din fântâni)
- factori genetici-10% dintre pacienți au antecedente familiale pozitive
- majoritatea cazurilor sunt, totuși, sporadice

### C.2.2.2. Profilaxia – recomandări generale

#### Caseta 2. Profilaxia primară, secundară și terțiară în cadrul bolii Parkinson

• Din motivul absenței unui factor cauzal cunoscut, în prezent nu sunt metode de profilaxie primară a bolii Parkinson.

• Evitarea expunerii îndelungate la solvenți organici, metale grele

**Profilaxia secundară** consta în:

- depistarea precoce a bolii;
- efectuarea terapiei dopaminergice (ambulatoriu și/sau în staționar), care ameliorează semnele bolii și calitatea vieții pacienților respectivi;
- crearea unui regim individual de tratament (în colaborare cu neurologul).

**Profilaxia terțiară** include un complex de măsuri (social-psihologice, profesionale și altele) care vizează:

- antrenarea mecanismelor de compensare neuromotorie;
- menținerea relațiilor sociale și a abilităților profesionale;
- oferirea unor condiții igienice generale bune, unui regim individual, cu excluderea supraefortului mental și fizic;
- încadrarea în regim de lucru și odihnă rațional;

## C.2.3 Conduita pacientului cu boala Parkinson

### C.2.3.1. Manifestările clinice motorii

#### Caseta 3. Criteriile clinice pentru sindromul parkinsonian

În termeni clinici sindromul de parkinsonism este definit prin *prezența bradikineziei* asociate cu cel puțin unul din următoarele:

- ✓ rigiditate extrapiramidală,
- ✓ tremor de repaus
- ✓ instabilitate posturală, care nu este cauzată de tulburări vestibulare, cerebeloase, vizuale sau proprioceptive.

La debutul bolii semnele sunt, în general, unilaterale, însă devin bilaterale pe măsura progresării maladiei.

#### Caseta 4. Definirea și descrierea termenilor

- **Bradikinezia** este definită ca o lentoare în inițierea mișcărilor voluntare și a mișcărilor repetate cu reducerea progresivă a vitezei și amplitudinii. Manifestări specifice de bradikinezie sunt:
  - diminuarea expresiei faciale (hipomimia),
  - lipsa balansării brațelor în timpul mersului,

- reducerea clipitului,
- dificultăți la efectuarea mișcărilor fine (încheiatul nasturilor, scrisul-micrografia),
- mersul cu pași mici sau dificultăți de întoarcere în pat.
- **Rigiditatea** de tip plastic cu rezistență uniformă pe tot parcursul mișcării,
  - cu afectarea în aceeași măsură a mușchilor agoniști și antagoniști,
  - cu semnul roții dințate.
- **Tremor de repaus** de frecvență 4-6 Hz,
  - localizat în partea distală a extremităților superioare,
  - cu amplitudinea care crește la emoții sau la efectuarea operațiilor mentale (calculare în gând)
  - dispare în timpul somnului,
  - se ameliorează la efectuarea mișcărilor voluntare și este prezent la circa 40 % din pacienți la debutul bolii.
- **Instabilitatea posturală**
  - cel mai puțin specific, dar și cel mai invalidizant semn al BP,
  - se manifestă prin pierderea echilibrului, postură caracteristic înclinată, propulsie și retropulsie,
  - instabilitatea posturală în ansamblu cu blocajele motorii este cauza cea mai frecventă a căderilor și contribuie semnificativ la riscul de fracturi femurale

#### **Caseta 5. Stadializarea după Hoehn și Yahr pentru evaluarea progresării simptomelor în BP**

##### **Stadiul 1**

- Semne și simptome strict unilaterale
- Manifestări ușor exprimate
- Manifestările provoacă incomodități, însă nu sunt dizabilitante
- De obicei, se prezintă cu tremor într-o extremitate
- Rudele au observat modificări în postură, în mers și în expresia facială

##### **Stadiul 2**

- Semnele sunt bilaterale
- Dizabilitate minimală
- Afectarea posturii și a mersului

##### **Stadiul 3**

- Lentoarea semnificativă a mișcărilor corpului
- Afectarea precoce a echilibrului în timpul posturii verticale sau mersului
- Funcționarea moderat afectată

##### **Stadiul 4**

- Semne și simptome sever exprimate
- Poate merge într-o măsură limitată
- Rigiditate și bradikinezie
- Nu mai poate locui singur
- Tremorul poate fi mai puțin pronunțat decât în stadiile precoce

##### **Stadiul 5**

- Stare de cașexie
- Invalidizare completă
- Nu poate sta și nici merge singur
- Necesită îngrijire permanentă

**Caseta 6. Criteriile de diagnostic clinic ale BP, conform Băncii de Date a Societății de Boala Parkinson din Marea Britanie (UK Parkinson Disease Society Brain Bank Criteria)**

Pentru diagnosticul bolii Parkinson sunt necesare următoarele:

- prezența sindromului parkinsonian
- absența tuturor criteriilor de excludere
- prezența a cel puțin 3 din criteriile de susținere

**Caseta 7. Criterii de excludere ale BP**

- Parkinsonism familial
- Trăsături persistente unilaterale după 3 ani de evoluție a bolii
- Remisiune îndelungată
- Răspuns negativ la doze mari de levodopa
- Anamneza de ictusuri repetate cu progresarea treptată a parkinsonismului
- Anamneza de traumatism cranio-cerebral repetat
- Anamneza de encefalită definită
- Paralizia supranucleară a privirii sau crize oculogire
- Semne precoce de insuficiență vegetativă severă
- Semne piramidale (Babinski)
- Semne cerebeloase
- Demență precoce de tip Alzheimer
- Tumoare cerebrală, hidrocefalie comunicantă sau expunere la toxine

**Caseta 8. Criterii de evoluție pozitivă în favoarea diagnosticului de BP**

**Trei sau mai multe sunt necesare pentru diagnosticul definit de BP**

- Debut unilateral
- Prezența tremorului de repaus
- Afecțiune progresivă
- Evoluție clinică timp de 10 ani și mai mult
- Asimetrie persistentă care afectează partea de debut
- Răspuns excelent (70-100%) la levodopa
- Răspuns la levodopa timp de 5 ani sau mai mult
- Diskinezii induse de levodopa

**Caseta 9. Modalitatea de efectuare a testului acut cu levodopa și interpretarea lui**

- Testul acut poate fi aplicat în diferite situații clinice:
  - ✓ pentru a susține diagnosticul clinic de BP bazat pe presupunerea că răspunsul la levodopa este o caracteristică necesară
  - ✓ pentru a prezice răspunsul cronic la levodopa sau la agoniști dopaminergici
  - ✓ pentru a evalua direct răspunsul individual la pacientul parkinsonian (latența, mărimea și durata efectului, caracterizarea diskineziilor).
- Testul acut este, de obicei, efectuat în starea „off”, uneori și în starea de „on” parțial sau tipic, pentru a evalua diskineziile difazice sau de vârf de doză.
- Levodopum este administrată per os, iar eficacitatea sa depinde, în principal, de doza administrată, de absorbția intestinală și de traversarea barierei hemato-encefalice. Frația de absorbție variază în funcție de motilitatea și conținutul gastric, și de formularea galenică administrată. Absorbția preparatului poate fi accelerată prin administrarea unei suspensii de levodopum (de ex., Levodopum + Benserazidum dispersibil în 100-150 ml de apă carbogazoasă)

- Testul cu Levodopum este, de obicei, efectuat dimineața pe nemâncate, după suspendarea medicamentelor antiparkinsoniene peste noapte.
- La pacienții fără tratament anterior, doza recomandată de levodopa este de/până la 250 mg (precedat de administrarea unui inhibitor al decarboxilazei periferice – Domperidonum 10-20mg) dimineața pe nemâncate.
- La pacienții cu tratament cronic doza de Levodopum poate fi mai mare decât doza obișnuită de dimineață pentru a obține un test suprapragal, iar creșterea dozei de levodopa permite compensarea pentru suspendarea altor medicamente antiparkinsoniene și depășirea tulburărilor de absorbție.
- Evaluarea clinică a răspunsului depinde, în primul rând, de scopul efectuării testului. Starea motorie poate fi examinată cu ajutorul instrumentelor clinice validate ca UPDRS partea III, scalele pentru tremor etc. Efectul motor se instalează aproximativ în 30 minute după administrarea orală de Levodopum și durează până la câteva ore. Apogeul efectului este evident la un interval de 45-90 minute.
- Deoarece amplitudinea răspunsului la testul acut cu Levodopum se mărește pe măsura progresării degenerării nigrostriate, răspunsul este considerat pozitiv în mod diferit la diferite etape ale bolii.
- La pacienții fără tratament anterior răspunsul este considerat pozitiv la ameliorarea scorului motor cu cel puțin 20% comparativ cu nivelul inițial, iar la pacienții tratați anterior răspunsul pozitiv este definit din timp în funcție de scopul efectuării testului acut.

**Lipsa unei ameliorări motorii** după testul acut cu levodopa trebuie interpretată cu precauție în următoarele situații:

- ✓ Lipsa unui răspuns pozitiv la un pacient fără tratament anterior nu totdeauna exclude un răspuns la tratamentul cronic. Rata de răspuns fals negativ la testul acut poate constitui până la 40% la pacienții fără tratament anterior.
- ✓ După un test negativ cu apomorfină\* poate fi utilă efectuarea unui test acut cu levodopa, deoarece s-a raportat că pacienții cu testul negativ la apomorfină au fost sensibili la testul cu levodopa.
- ✓ După un răspuns inițial negativ la levodopa poate fi necesară efectuarea repetată cu creșterea dozei de 25% în câteva etape succesive, fiind necesară și măsurarea nivelului plasmatic de levodopa, pentru a se asigura de absorbția reușită a medicamentului.

#### **Caseta 10. Suspectarea unei alte afecțiuni neurodegenerative în următoarele cazuri:**

- absența tremorului de repaus
- sindrom parkinsonian simetric cu predominarea rigidității axiale
- prezența semnelor de excludere pentru boala Parkinson
- diartricie și/sau tulburări de deglutiție precoce și rapid progresive

#### **Afecțiunile necesare de diferențiat:**

- parkinsonismul vascular
- demența cu corpi Lewy
- paralizia supranucleară progresivă (sindromul Steele-Richardson-Olszewski)
- atrofia multisistemică
- degenerescența cortico-bazală
- boala Wilson (la pacienții tineri, cu debut până la 50 ani, cu sindrom parkinsonian autosom recesiv, cu atingere hepatică și oculară, ceruloplasmina redusă, cuprul seric redus, cuprul în urină crescut)

#### **Caseta 11. Identificarea altor cauze de tremor**

- tremor postural și de acțiune
- tremor esențial

tremor fiziologic exagerat  
hipertiroidism  
medicamente (betamimetice, litiu, teofilină, antidepresive, neuroleptice, valproat,  
hormoni tiroidieni, corticosteroizi etc)  
cafeina  
alcool

- tremor distonic
- tremor de acțiune- dereglări cerebeloase

**Cu excepția leziunilor mezencefalice, boala Parkinson este unica cauză de tremor de repaus unilateral.**

#### **Caseta 12. Tulburările motorii axiale**

- Se manifestă prin:
  - ✓ Blocurile motorii (freezing)
  - ✓ Festinația
  - ✓ Postura înclinată în flexie
  - ✓ Camptocormia (flexia majoră a trunchiului agravată de mers și de postură)
  - ✓ Instabilitatea posturală
  - ✓ Căderile
- Apar în stadiile mai avansate ale bolii
- Necesită consultația neurologului
- Tratament prin kinetoterapie cu reeducarea posturală a musculaturii axiale

#### **Caseta 13. Tulburările de vorbire-disartria hipokinetică**

- Scăderea progresivă a intensității vocii, monotonia vorbirii, alterarea calității vocii
- Tulburări tardive ale articulării
- Tulburări de ritm, cu rapiditate sau lentoare, accelerări paroxistice, tulburarea fluentei, palilalie
- Dificultăți în inițierea vorbirii
- Vorbire neinteligibilă în cazurile grave
- Tulburările de vorbire necesită consultația și tratamentul logopedului

#### **Caseta 14. Tulburări de deglutiție**

- Tulburări salivare (sialoree ca rezultat al scăderii frecvenței deglutiției automate, stază salivară)
- Dificultăți de masticatie
- Dificultăți de propulsare a bolului alimentar
- Tulburări în propulsarea faringiană
- Penetrare în caile respiratorii
- Necesită consultația neurologului pentru adaptarea tratamentului antiparkinsonian
- Tulburările de deglutiție necesită consultația și tratamentul logopedului
- În cazurile severe cu risc majorat de pneumonie de inhalare se discută oportunitatea unei alimentații parenterale



### C2.3.2. Diagnosticul diferențial

**Tabelul 3 . Diagnosticul diferențial al afecțiunilor însoțite de sindrom parkinsonian**

Criteriaul	Boala Parkinson	Paralizie supranucleară progresivă	Atrofie multisitemică	Demența cu corpi Lewy	Degenerescența corticobazală	Parkinsonism vascular
I	II	III	IV	V	VI	VII
Rigiditatea	Inițial unilaterală	Bilaterală	Bilaterală	Bilaterală	Unilaterală persistentă	Bilaterală, de tip inferior
Tremor	De repaus, prezent la 40% pacienți	Majoritatea absent	De repaus, postural și cerebelos	Poate fi prezent	Poate fi prezent unilateral	Majoritatea absent
Tulburarea mersului	Prezentă în stadii moderate-avansate	Precoce , cu instabilitate posturală	Precoce, cu instabilitate posturală și tulburări cerebeloase	Prezentă	Prezentă	Prezentă, cu baza lată și/sau cu pași mici
Ataxia	Absentă	Absentă	Prezentă	Absentă	Absentă	Absentă
Demența	Prezentă în stadiile avansate	Prezentă în stadiile moderate	Absentă	Prezentă de la debut	Prezentă	Prezentă
Tulburări vegetative	Pot fi prezente	Absente	Prezente de la debut	Pot fi prezente, îndeosebi hipotensiune ortostatică	Absente	Pot fi prezente, îndeosebi incontinența urinară
Disartrie/disfagie	Prezentă în stadiile avansate	Prezentă în stadiile precoce	Prezentă	Prezentă	Prezentă	Prezentă
Tulburări oculomotorii	Absente	Prezente	Prezente	Absente	Prezente	Absente
Deficit cortical	Absent	Absent	Absent	Absent	Prezent, fenomenul mâinii străine, deficit senzitiv de tip cortical	Poate fi prezent
Mioclonus	Absent	Absent	Prezent	Absent	Prezent	Absent
Asimetrie	Prezentă	Absentă	Absentă	Absentă	Prezentă	Absentă
Răspuns pozitiv la levodopum	Excelent, persistent, îndelungat	Uneori, moderat, timp scurt	Uneori, moderat, timp scurt	Poate fi prezent	Absent	Uneori poate fi prezent, 25 % cazuri

### Diferențele principale între boala Parkinson și tremorul esențial

Criteriul	Boala Parkinson	Tremor esențial
Vârsta de debut	Peste 50 ani	Bimodal: 15 și 50 ani
Prevalența	Absent la 30 % dintre pacienți la debutul bolii	Cauza cea mai frecventă de tremor la adult
Antecedente eredo-colaterale	15% cazuri	Frecvente
Simetria	În general unilateral sau asimetric la debutul bolii	De obicei bilateral și simetric
Frecvența tremorului	4-6 Hz	4-10 Hz
Caracterul	De obicei, de repaus Se micșorează în timpul mișcărilor Se reduce în timpul somnului Se agravează la stres La unii pacienți există, totuși, un tremor postural care reapare după menținerea posturii timp de câteva secunde	Este un tremor de acțiune, postural sau kinetic Apare fără latență la menținerea posturii
Localizarea	Afectează partea distală a unei extremități, de obicei halucele și indicele Poate implica țesuturile moi ale feței (buzele, bărbia, mandibula), membrele inferioare, dar foarte rar capul, gâtul sau vocea	Implică capul, gâtul, vocea sau extremitățile
Semnele asociate	Bradikinezie, rigiditate, instabilitate posturală	Absența altor semne neurologice
Răspunsul la alcool sau betablocante	Absent	Pozitiv
Factori de agravare	Calcularea, emoțiile	Cafeina, strestul, lipsa somnului

### C.2.3.3. Manifestările clinice nemotorii

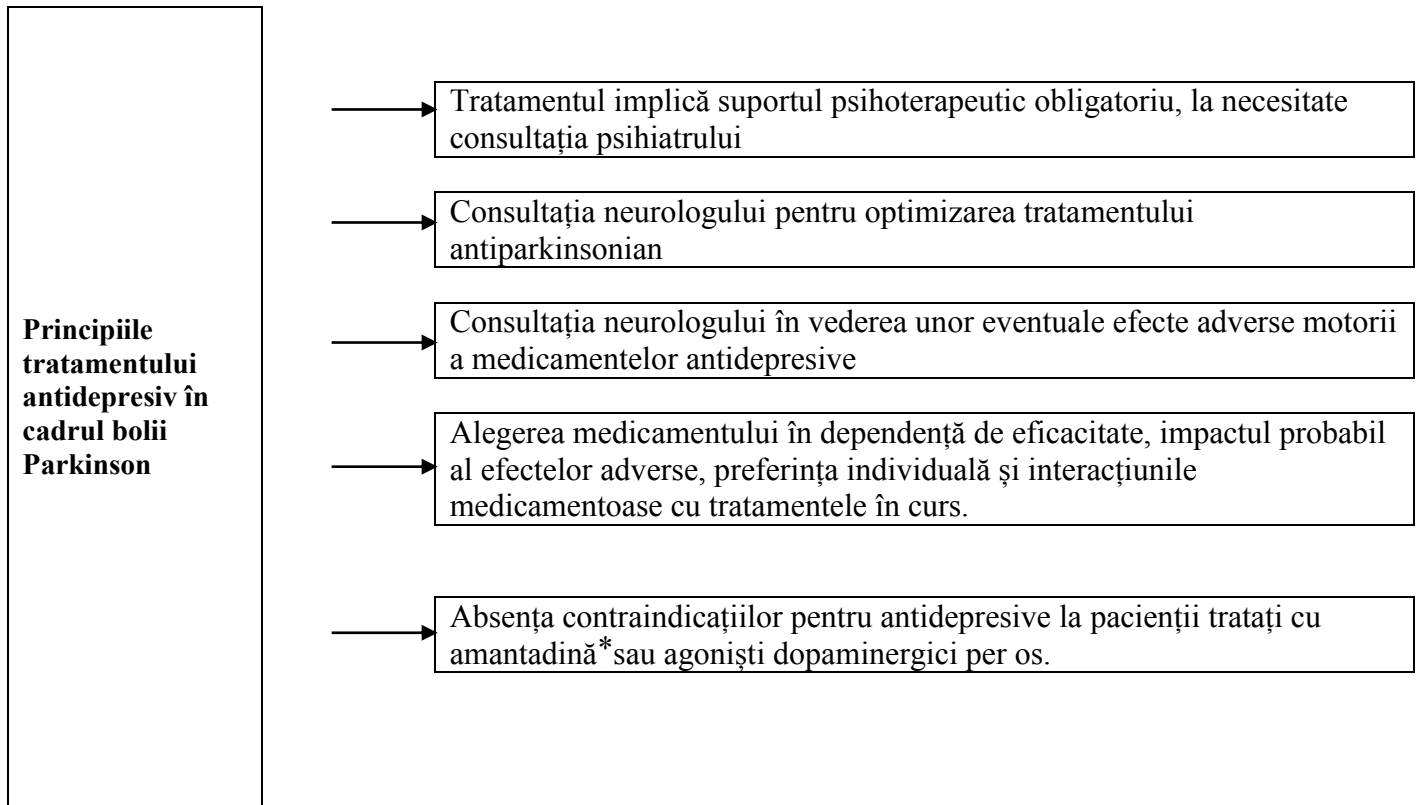
#### Caseta 15. Semnele nemotorii ce preced sau însoțesc tulburările motorii

- Semnele motorii ale bolii pot fi precedate sau însoțite de numeroase simptome nemotorii:
- -apatie, lipsa motivației, depresie, anxietate
- -dureri musculo-scheletice, dureri radiculare, paretezii
- -hiposmie
- -tulburări ale somnului paradoxal (cu vise puternice cu agitație verbală și/sau motorie)
- -constipație
- -pierdere în greutate, astenie etc.

### Caseta 16. Tulburarea depresivă în boala Parkinson

- Depresia se întâlnește la 40-50% dintre pacienții parkinsonieni
- Poate fi un semn de debut al bolii
- Stabilirea diagnosticului poate fi dificilă din motivul prezenței semnelor comune cu BP (reducerea expresivității faciale, aplatizare emoțională, lipsa motivației, lentoare psihomotorie)
- Informații suplimentare de la rude/îngrijitori referitor la contextul dezvoltării tulburării depresive

### Schema 2. Schema de conduită a tratamentului antidepresiv în boala Parkinson

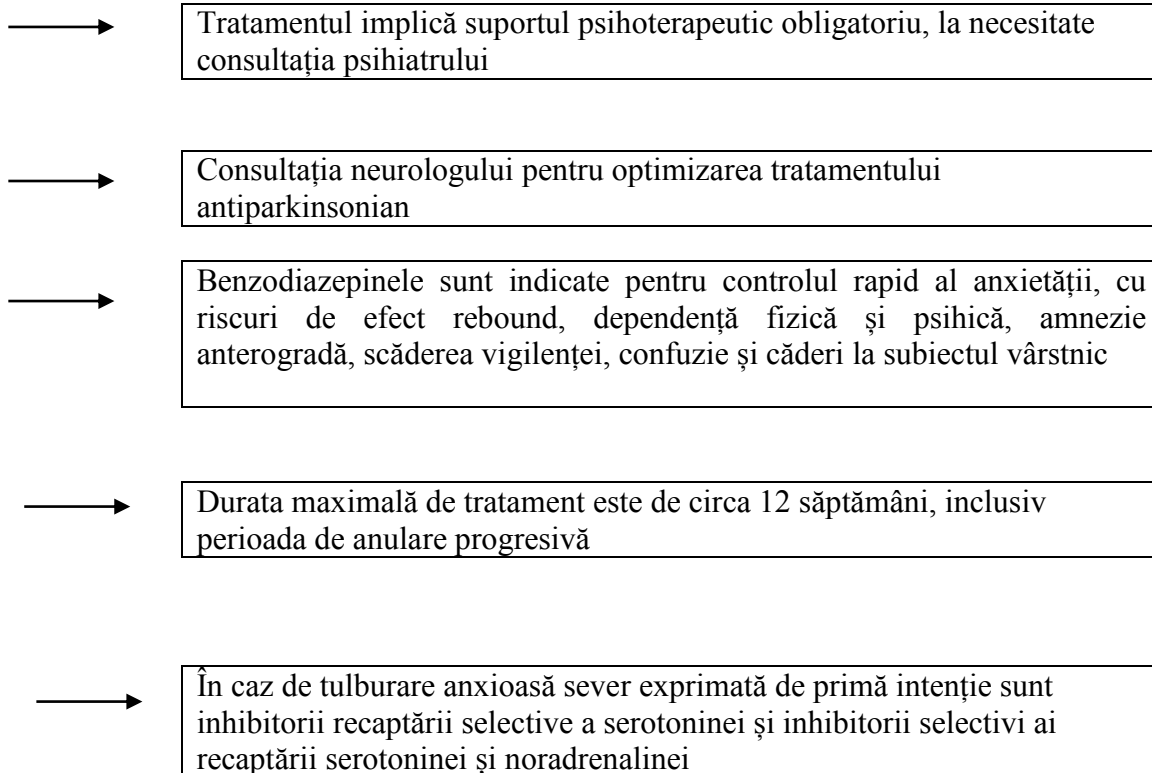


### Caseta 17. Tulburarea de anxietate în boala Parkinson

- Tulburarea de anxietate se poate manifesta sub formă de atacuri de panică, tulburare obsesiv-compulsivă sau anxietate generalizată.
- Poate fi legată de fluctuațiile motorii, manifestându-se în perioadele off.

### Schema 3. Schema de conduită a tratamentului anxiolitic în boala Parkinson

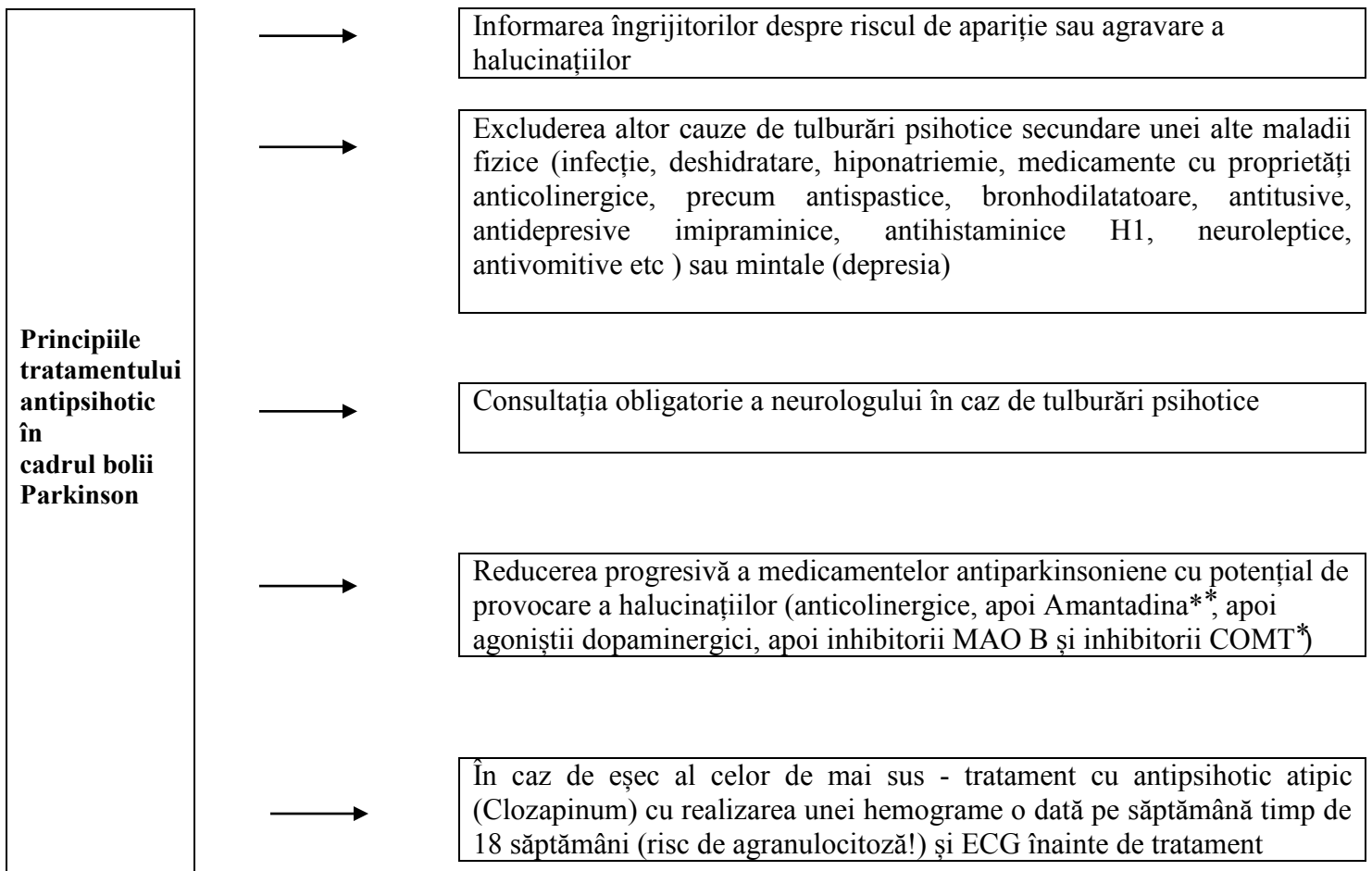
#### Principiile tratamentului anxiolitic în cadrul bolii Parkinson



#### Caseta 18. Tulburările psihotice în boala Parkinson

- Tulburările psihotice se întâlnesc la 40% dintre pacienții cu BP, dar pot fi cauzate și de demență.
- Se manifestă prin halucinații vizuale, auditive, somestezice sau olfactive, precedate de halucinații minore.
- Episoadele delirante sunt rare (5-10 %) sub forma unui delir de persecuție, infidelitate sau gelozie.

#### Schema 4. Schema de conduită a tratamentului antipsihotic în boala Parkinson

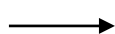


#### Caseta 19. Tulburările cognitive în boala Parkinson

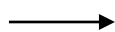
- Circa o treime dintre pacienți prezintă un declin cognitiv la momentul diagnosticului și cel puțin 40% vor corespunde criteriilor clinice pentru demență.
- Demența în BP este progresivă, cu apariție mai tardivă (vârsta fiind factorul de risc principal).
- Se caracterizează prin sindrom dizexecutiv, tulburarea capacităților vizuospațiale, dificultăți de concentrație, somnolență diurnă, halucinații vizuale și episoade delirante.

## Schema 5. Schema de conduită a tratamentului tulburărilor cognitive în boala Parkinson

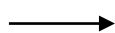
### Principiile tratamentului tulburărilor cognitive în cadrul bolii Parkinson



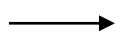
Tratamentul stărilor ce pot cauza sau agrava tulburările cognitive (depresia, o infecție acută, fecalom sau retenție acută de urină)



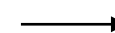
Reducerea sau stoparea (cu supravegherea specialiștilor) medicamentelor care pot cauza sau agrava tulburările cognitive (medicamente cu acțiune antimuscarinică precum antidepressive triciclice, Oxybutynini hydrochloridum, H2-blocantele (Ranitidinum), benzodiazepine, Amantadina\*\*, agoniști dopaminergici)



Consultația obligatorie a neurologului pentru optimizarea tratamentului antiparkinsonian



Utilizarea inhibitorilor de colinesterază\* (Rivastigmina \*) în tratamentul simptomatic al formelor ușor sau moderat exprimate de demență



Raportul eficacitate/risc este modest pe termen scurt (24 săptămâni), iar pe termen lung rămâne a fi determinat (absența datelor de eficacitate pe durată de tratament mai mare de 6 luni)

### Caseta 20. Tulburările compulsive

- Modificările comportamentale legate de tratamentul dopaminergic nu sunt totdeauna nefaste și pot avea uneori un efect benefic promotiv pentru pacient și anturajul său (creșterea ușoară a libido-ului, promovarea unor talente creative) atâta timp, cât rămân în limite rezonabile.
- Tulburările compulsive sunt asociate cu tratamentul dopaminergic, mai frecvent cu agoniști dopaminergici decât cu levodopa.
- Se observă mai des la pacientul tânăr, la care se indică doze mai mari de agoniști.
- Afectează 1-14% dintre persoanele cu BP la un moment oarecare în evoluția bolii.
- Simptomele deseori sunt ascunse de către pacient și raportate de anturaj. Pot cuprinde printre altele:

-bulimie, îndeosebi pentru dulce cu risc de adaos ponderal

-hiperactivitate diurnă și/sau nocturnă

-hipersexualitate

-jocuri patologice

-cumpărături compulsive

-punding-comportament motor stereotipic, neproductiv, fără scop, caracterizat prin necesitatea de a examina, manipula, colecționa, monta și demonta obiecte.

- Trebuie diferențiate de tulburări obsesiv-compulsive în cadrul anxietății.

**Sindromul de dereglare dopaminică** este o manifestare distinctă care cuprinde un consum excesiv compulsiv de medicamente dopaminergice (mai mult decât doza necesară pentru controlul semnelor motorii), de obicei asociat cu comportament stereotip motor, jocuri patologice sau hipersexualitate.

- Informarea pacientului despre riscul acestui sindrom înainte de indicarea agoniștilor și interogarea pe parcurs despre aceste tulburări psihocomportamentale.
- Consultația neurologului
- Reducerea dozelor de agoniști, iar în cazurile ce necesită stoparea agoniștilor, este importantă optimizarea tratamentului cu levodopa.

### **Caseta 21. Tulburările de somn**

*Reducerea somnului* secundară unei hiperactivități nocturne induse de tratamentul dopaminergic.

- Poate fi necesară anularea dozei de seară de agoniști sau reducerea dozei zilnice.

*Fragmentarea somnului* poate fi legată de tulburările urinare, dificultățile de întoarcere în pat, de sindromul picioarelor neliniștite, de crampe sau blocaje motorii nocturne, de apneea de somn, de prezența halucinațiilor și de episoadele de vise intense.

- Este importantă corecția tulburărilor urinare
- Tratament dopaminergic nocturn cu Levodopum în forme retard sau dispersibile
- Agoniști dopaminergici în timpul nopții
- Somnifere în ultimă instanță.

*Insomnia de adormire*

- Evitarea prizelor de seară de selegilină (metabolizată în amfetamine)
- Corecția tulburărilor anxioase
- Somnifere.

*Apneea de somn*

- Evaluare polisomnografică, apoi tratament conform rezultatelor.

*Halucinațiile nocturne*

- Cel mai des sunt vizuale, de origine iatrogenă.
- Consultația neurologului pentru adaptarea tratamentului.

*Somnolența diurnă excesivă*

- Poate fi indusă uneori de agoniști dopaminergici.
- Poate fi necesară reducerea sau schimbarea agonistului.
- Este necesară favorizarea activității fizice regulate
- Menținerea legăturilor sociale
- Evitarea odihnei îndelungate
- Tratamentul insomniei nocturne.

### **Caseta 22. Tulburările vegetative cardiovasculare în boala Parkinson**

- **Hipotensiunea ortostatică**
- Este prezentă la 40-50% dintre pacienți, dar poate fi asimptomatică.
- Este necesară măsurarea presiunii arteriale în repaus, apoi în poziție verticală (imediat după verticalizare, la 1 minut și la 3 minute)
- Pentru diagnostic este necesară scăderea presiunii arteriale sistolice mai mult de 20 mm Hg în primele 3 minute de verticalitate sau scăderea presiunii arteriale diastolice mai mult de 10 mm Hg în primele 3 minute de verticalitate.
- Se poate manifesta prin fatigabilitate, sincopă și căderi.
- Poate fi cauzată sau agravată de medicamente antiparkinsoniene (Levodopum (doar în

combinație), agoniști dopaminergici sau inhibitorii MAO), diuretice, antihipertensive, antidepressive triciclice, derivați nitrici, alfablocante.

#### **Tratamentul hipotensiunii ortostatice**

- Reducerea dozelor sau anularea medicamentelor antihipertensive
- Consultația obligatorie a neurologului pentru optimizarea tratamentului antiparkinsonian
- Sfaturi dietetice cu creșterea aportului hidro-salin, evitarea cafeinei pe noapte, mese frecvente cu cantități mici de glucide, evitarea alcoolului
- Evitarea staționării verticale îndelungate, ridicarea treptată în poziție verticală, favorizarea mișcărilor gambelor, ridicarea capătului la pat cu 30 grade, ciorapi elastici compresivi
- Tratament medicamentos al hipotensiunii ortostatice simptomatice cu simpatomimetice (midodrine\*)

### **Caseta 23. Tulburările vegetative digestive în boala Parkinson**

#### **Grețurile**

- Grețurile sunt un efect advers comun pentru toate medicamentele antiparkinsoniene, îndeosebi la începutul tratamentului, însă circa 16% dintre pacienții parkinsonieni care nu urmează tratament dopaminergic suferă de grețuri.
- În caz de grețuri de intensitate medie legate de inițierea tratamentului este necesară explicarea legăturii cu debutul tratamentului și asigurarea pacientului de faptul că urmează să scadă în intensitate pe măsura dezvoltării toleranței.
- Administrarea medicamentului la debut împreună cu mâncarea.
- Administrarea Domperidonum în caz de grețuri severe exprimate înainte de medicamentul dopaminergic, cu anularea treptată după regresia simptomelor.
- Consultația neurologului pentru optimizarea tratamentului fie prin creșterea dozei inhibitorului de decarboxilază, fie prin creșterea mai lentă a dozelor antiparkinsoniene, fie prin schimbarea medicamentului antiparkinsonian.
- În cazul grețurilor care nu sunt legate de medicamente, se recomandă Domperidonum.
- În toate cazurile de grețuri și vomisme, este interzisă utilizarea Metoclopramidum și este necesară informarea pacientului despre această interdicție.

#### **Constipația**

- Circa 30% dintre pacienți au tulburări ale motilității colonului și până la 60% suferă de disfuncție anorectală.
- Constipația poate fi provocată și de medicamente cu acțiune antimuscarinică.
- Tratamentul implică anularea anticolinergicilor, dacă este posibil.
- Este necesară o abordare treptată, prin creșterea aportului de fibre alimentare și de lichide nictemeral (cel puțin opt pahare de apă pe zi), creșterea eforturilor fizice, îndeosebi mersul pe jos.
- Utilizarea metodelor nemedicamentoase-ulei de măsline, alimente bogate în fibre, fructe, un pahar de apă dimineața pe nemâncate, supozitorii cu glicerină.
- Tratament medicamentos cu laxative emoliente, laxative osmotice și, la necesitate, evacuare manuală.

### **Caseta 24. Tulburările vegetative urogenitale în boala Parkinson**

#### **Tulburări de micțiune**

- Circa 75% dintre pacienți suferă de tulburări de micțiune.
- Nicturia este problema urinară cea mai precoce și mai frecventă, urmată de chemări urgente, polakiurie și incontinență.
- În cazul prezentării cu o tulburare acută de micțiune, este necesar de exclus o infecție urinară.



- În cazul prezentării cu polakiurie și poliurie, este necesară depistarea unui diabet.
- Tratamentul implică, în primul rând, profilaxia infecțiilor urinare prin hidratare suficientă, igienă locală și tratamentul constipației.
- Indicarea anticolinergicilor împreună cu neurologul, din motivul pericolului unei stări confuzionale sau agravarea tulburărilor cognitive.
- Efectuarea unei examinări urodinamice înainte de indicarea anticolinergicilor.
- Consultația urologului în caz de tulburări urinare refractare sau persistente.

#### **Tulburările sexuale**

- Disfuncția sexuală la bărbați se manifestă prin libidou scăzut și ejaculare precoce, iar la femei-prin dificultăți de excitație, scăderea libidoului și anorgasmie.
- Tratamentul implică excluderea comorbidităților din sistemul endocrin (hipotiroidism sau hiperprolactinemie)
- Evaluarea unei posibile tulburări depresive
- Suspendarea medicamentelor asociate cu disfuncție erectilă (precum alfablocantele) sau anorgasmie (inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei)
- Indicarea unui inhibitor de fosfodiesterază (sildenafil) sau injecții intracavernoase de alprostadil (de evitat la persoanele care suferă de hipotensiune)
- La necesitate consultația unui urolog
- În caz de hipersexualitate, este necesară consultația neurologului și evaluarea responsabilității terapiei dopaminergice.

#### **Caseta 25. Tulburările algice în boala Parkinson**

- Circa 60% dintre pacienți suferă de durere legată direct sau indirect de boala Parkinson.
- Există mai multe tipuri de dureri la pacienții parkinsonieni:
  - -durerea musculo-scheletică, secundară rigidității și bradikineziei (sindrom de umăr dureros și contracturi)
  - -durerea neuropatică radiculară
  - -durerea distonică asociată cu mișcări și posturi distonice, care apare deseori în perioadele off
  - -durerea neuropată centrală de tip frigere sau parestezii, care nu are distribuție pe dermatom și nu este de origine distonică sau musculo-scheletică
  - -durerea legată de akatizie (senzație internă de agitație, însoțită de incapacitatea de a sta liniștit)
- Pentru durerea distonică, durerea neuropatică centrală și akatizie tratamentul este indicat în comun cu neurologul, deoarece poate necesita ajustarea medicamentelor antiparkinsoniene.
- Durerea musculo-scheletică, durerea neuropatică radiculară poate fi abordată de medicul de familie prin analgezice simple, exerciții fizice și kinetoterapie.
- În unele cazuri poate fi necesară consultația la un centru multidisciplinar de combatere a durerii.

#### **C 2.3.4. Investigațiile paraclinice**

##### **Caseta 26 . Investigații paraclinice generale**

- Hemoleucograma (pentru supravegherea tratamentului cu clozapină, saptamânal în prima lună de tratament cu clozapină, apoi – lunar timp de 6 luni).
- Sumarul urinei (anual, dacă nu sunt indicații suplimentare).
- Glicemia (anual, dacă nu sunt indicații suplimentare).
- Indexul protrombinic (la evaluarea inițială (medic de familie sau medic specialist), ulterior – în caz de indicații suplimentare).
- Bilirubina (la evaluarea inițială (medic de familie sau medic specialist, ulterior – în caz de indicații suplimentare).

- Enzime: alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST) (pentru supravegherea tratamentului cu inhibitorii COMT\* - trimestrial în primul an de tratament, apoi – anual; la evaluarea inițială de către medicul specialist neurolog pentru diagnostic diferențial cu alte sindroame parkinsoniene – la decizia medicului specialist neurolog )
- Ionograma (Na, K, Ca, Mg, Cl).
- Reacția de microprecipitare (RMP) la sifilis (la evaluarea inițială (medic de familie sau medic specialist), ulterior – în caz de indicații suplimentare).
- Electrocardiografia (EKG) (înainte de inițierea tratamentului cu cloazpină)
- Ecocardiografia (pentru supravegherea tratamentului cu agonști dopaminergici derivați de ergot – la 6 luni)
- Radiografia toracică (o dată la 12 luni).
- Examinări urodinamice (în caz de tulburări sfincteriene – frecvența examinării – conform necesității, la decizia medicului specialist neurolog sau urolog)
- Monitorizare Holter tensională (în cazul prezenței tulburărilor vegetative cardiovasculare – la evaluarea inițială (medic de familie sau medic specialist), ulterior – conform deciziei medicului specialist neurolog sau cardiolog)
- Testul cu masă înclinată-tilt test (în cazul prezenței tulburărilor vegetative cardiovasculare – la evaluarea inițială (medic de familie sau medic specialist), ulterior – conform deciziei medicului specialist neurolog sau cardiolog)
- Polisomnografie (pentru depistarea sindromului de apnee obstructivă sau a tulburării de comportament în timpul somnului paradoxal - conform deciziei medicului specialist neurolog sau somnolog)

**Caseta 27. Investigații paraclinice pentru identificarea altor cauze de sindroame parkinsoniene**

- DAT-scan\* (SPECT cu beta-CIT, tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni) depistează pierderea terminațiilor nervoase dopaminergice în striat la pacienții cu sindrom parkinsonian clinic dubios.
- DAT-scan este patologic în boala Parkinson și în alte sindroame parkinsoniene degenerative și este normal în caz de tremor esențial, sindrom parkinsonian indus medicamentos și tremor distonic.
- Examinările neuroimagistice prin tomografie computerizată (TC) sau rezonanță magnetică nucleară (IRM) contribuie la diagnosticul diferențial și sunt indicate pentru determinarea gradului bolii cerebrovasculare (diagnostic diferențial între boala Parkinson idiopatică și parkinsonism vascular) sau gradului și localizării atrofiei corticale (suspiciu la un alt sindrom parkinsonian degenerativ) – la decizia medicului specialist neurolog.
- TC sau RMN cerebrală nu trebuie utilizate în diagnosticul de rutină al bolii Parkinson.

## **C. 2.4. Tratamentul**

**NOTĂ** Produsele neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor vor fi marcate cu asterisc (\*) și însoțite de o argumentare corespunzătoare pentru includerea lor în protocol.

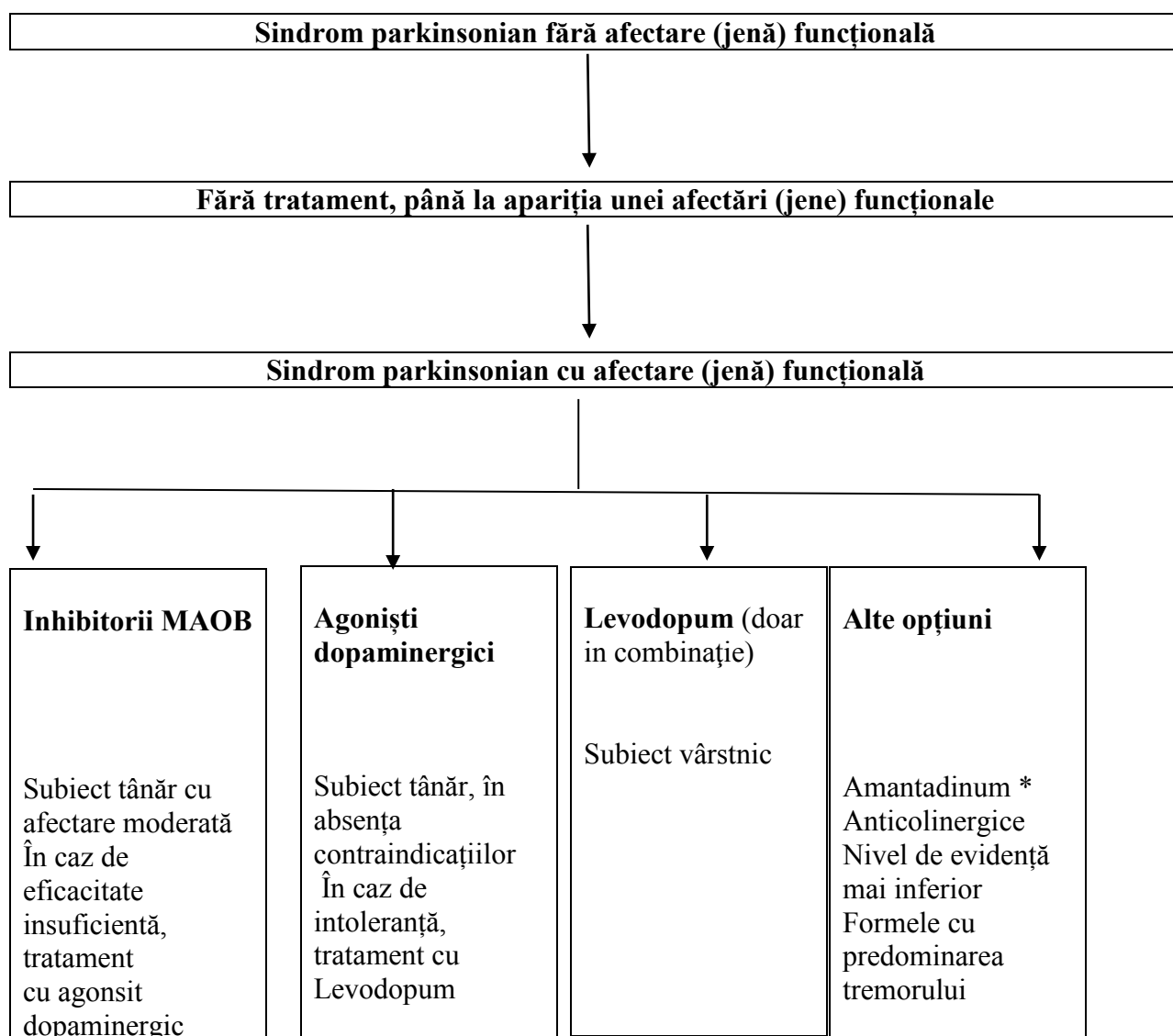
### **C.2.4.1. Condițiile de tratament**

**Caseta 28. Indicațiile pentru spitalizare**

- agravarea semnificativă a semnelor parkinsoniene în legătură cu evoluția propriu-zisă a bolii, de exemplu o stare de off prelungit sau majorarea diskineziilor ((dacă nu au putut fi înlăturate în condiții de ambulator)
- modificare acută a stării mintale, inclusiv anxietate, confuzie, halucinații sau tulburări psihotice (dacă nu au putut fi înlăturate în condiții de ambulator)
- o modificare acută a stării somatice, precum pneumopatia, infecția urinară, ocluzia intestinală etc.
- traumatism secundar unei căderi, de exemplu fractura de col femural

### C.2.4.2. Tratamentul în stadiile precoce ale bolii

Schema 6. Modalități de inițiere a tratamentului la pacient fără tratament anterior



**Tabelul 4. Recomandările pentru tratamentul BP în stadiile inițiale conform ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie în comun cu secția europeană a Societății de Mișcări Anormale-Movement Disorders Society (după Horstink M. et al., 2006).**

Intervenția terapeutică	Nivelul de recomandare	
	Controlul simptomatic al parkinsonismului	Prevenirea complicațiilor motorii
Levodopum	Eficientă (nivelul A)	Nu se aplică

Levodopum CR (cu eliberare prelungită)*	Eficientă (nivelul A)	Ineficientă (nivelul A)
Apomorfinum **	Nu este utilizată <sup>a</sup>	Nu este utilizată <sup>a</sup>
Bromcriptinum <sup>b</sup>	Eficientă (nivelul B)	Eficientă (nivelul B)
Cabergolinum <sup>*b</sup>	Eficientă (nivelul B)	Eficientă (nivelul A)
Dihidroergocriptine** <sup>b</sup>	Eficientă (nivelul A)	Nici o recomandare <sup>c</sup>
Lysuride** <sup>b</sup>	Eficient (nivelul B)	Eficient (nivelul C)
Pergolide** <sup>b</sup>	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul B)
Piribedilum**	Eficient (nivelul C)	Nici o recomandare <sup>c</sup>
Pramipexolum	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul A)
Ropinirolum	Eficient (nivelul A)	Eficient (nivelul A)
Selegilinum	Eficientă (nivelul A)	Ineficientă (nivelul A)
Rasagillinum**	Eficientă (nivelul A)	Nicio recomandare <sup>c</sup>
Entacapone** <sup>d</sup>	Nicio recomandare <sup>c</sup>	Nici recomandare <sup>c</sup>
Tolcapone <sup>**d</sup>	Nicio recomandare <sup>c</sup>	Nicio recomandare <sup>c</sup>
Amantadinaum**	Eficientă (nivelul B)	Nicio recomandare <sup>c</sup>
Anticolinergice	Eficiente (nivelul B)	Nicio recomandare <sup>c</sup>
Reabilitarea	Nicio recomandare <sup>c</sup>	Nicio recomandare <sup>c</sup>
Intervenția chirurgicală	Nu este utilizată	Nu este utilizată

**Caseta 29. Recomandări pentru managementul BP în fazele inițiale ale maladii conform ghidului elaborat de Federația Europeană a Societăților de Neurologie în comun cu secția europeană a Societății de Tulburări Extrapiramidale -Movement Disorders Society European Section (Horstink M. et al., 2006).**

- Perioada optimală de timp pentru începutul terapiei nu este bine definită.
- În general, se recomandă inițierea tratamentului dacă semnele parkinsoniene au un impact asupra vieții pacientului.
- Pentru fiecare pacient alegerea dintre diferite medicamente efective se bazează pe un șir de factori subiectivi și obiectivi. Acești factori includ:
  - considerații legate de medicament (eficacitatea controlului simptomatic al parkinsonismului/prevenirea complicațiilor motorii, siguranță, considerențe practice)
  - aspecte legate de pacient (simptome, vârsta, așteptările, experiența, comorbiditatea, nivelul socioeconomic etc.)
  - aspecte legate de mediul pacientului (disponibilitatea medicamentelor pe piața internă,

variațiile în sistemul economic și de asigurare medicală etc.).

- Totuși, pe baza dovezilor existente, la inițierea tratamentului simptomatic în stadiile precoce ale BP se iau în considerare două aspecte importante:
  - controlul simptomatic al parkinsonismului
  - prevenirea complicațiilor motorii.

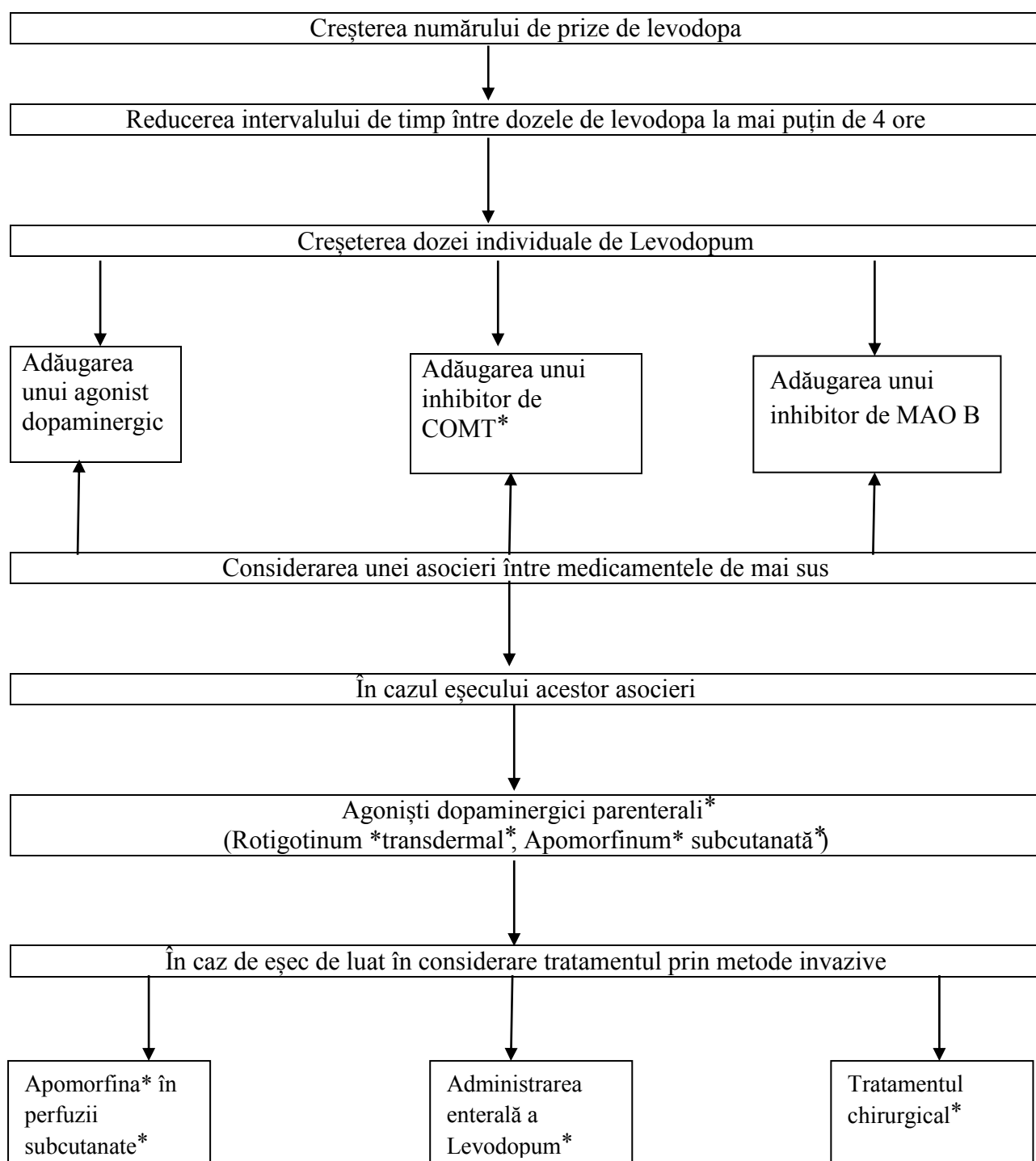
### **Caseta 30. Explicația modalităților posibile de inițiere a tratamentului antiparkinsonian**

În prezent în Europa nu există o propunere uniformă în privința inițierii tratamentului simptomatic în BP, pentru început existând câteva opțiuni:

- Inhibitor al MAO-B, ca selegilina sau rasagilina\* (nivelul A). Efectul simptomatic este mai moderat decât cu Levodopum și (probabil) cu agoniștii, dar sunt ușor de administrat (doză unică, o dată în zi, fără titrare).
- Amantadinum\* sau un anticolinergic (nivelul B). Impactul asupra simptomelor este mai mic decât cu Levodopum și anticolinergicele sunt greu tolerate de vârstnici, de aceea se folosesc preponderent la tineri.
- Levodopum (doar în combinație), cea mai eficientă terapie antiparkinsoniană (nivelul A). După câțiva ani de tratament cu L-dopa sunt frecvente complicațiile motorii. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai sensibili la reacțiile adverse neuropsihiatrice și au o probabilitate mai mică de apariție a complicațiilor motorii, utilizarea precoce a levodopei este recomandată la pacienții vârstnici (o practică bună). Folosirea de la bun început a formulelor cu eliberare prelungită\* nu este eficientă în profilaxia complicațiilor motorii (nivelul A).
- Agonist administrat pe cale orală. Pramipexolum și Ropinirolum sunt efective în monoterapia în boala Parkinson, în stadiile inițiale, cu un risc mai mic de complicații motorii decât Levodopum (nivelul A). Medicamentele mai vechi ca bromcriptina sunt susținute de dovezi mai puțin convingătoare, fiind o recomandare de nivel B. Totuși, nu există date evidente că acestea sunt mai puțin eficiente în managementul pacienților cu BP în stadiile inițiale ale bolii. Beneficiile agoniștilor în prevenirea complicațiilor motorii (nivelul A, cu date numai până la 5 ani) trebuie să fie evaluate în raport cu efectul lor mai modest asupra simptomelor și incidența mai mare a halucinațiilor, somnolenței și edemelor periferice, comparativ cu Levodopum. Pacienții trebuie să fie informați despre aceste riscuri, de exemplu, despre somnolența diurnă excesivă, importantă mai ales pentru șoferi. Pacienții mai tineri au o probabilitate mai mare de a dezvolta complicații motorii și astfel în acest grup este recomandat tratamentul cu agoniști (o practică bună). Derivații de ergot, precum Pergolide\*, Bromcriptinum și Cabergolinum, nu se recomandă ca remedii de primă intenție din cauza riscului de reacții fibrotice. Combinația precoce dintre un agonist dopaminergic și doze mici de Levodopum este o altă opțiune, deși o asemenea combinație nu a fost bine studiată.
- Recuperarea. Din cauza lipsei de dovezi referitor la eficacitatea fizioterapiei și terapiei logopedice la aceste etape ale bolii, nu poate fi dată nicio recomandare în acest sens.

### C.2.4.3. Tratamentul în stadiile complicate (tardive) ale bolii

Schema 7. Tratamentul medicamentos al tulburărilor motorii tardive



Tabelul 5. Tipurile complicațiilor motorii

Fluctuații motorii	Previzibile	Wearing-off (epuizare sau sfârșit de doză) Akinezie nocturnă Akinezie de dimineață Fenomene de „on” întârziat/ „on” absent
	Imprevizibile	Fluctuații motorii „on-off” întâmplătoare

Diskinezii		De vârf de doză/între doze Diskinezii bifazice Distonie "off"
------------	--	---

### Caseta 31. Descrierea tipurilor de complicații motorii

- Fluctuațiile motorii se manifestă prin reapariția semnelor parkinsoniene pe parcursul zilei.
- Inițial de prezintă sub formă de akinezie de dimineața devreme și akinezie de sfârșit de doză, ulterior devenind mai frecvente, mai intense și imprevizibile (fenomene on/off).
- Blocuri motorii și freezing la mers.
- Distonie dureroasă, care afectează în majoritatea cazurilor membrele inferioare.
- Diskinezii de vârf de doză, de obicei coreice
- Diskinezii bifazice (de început și sfârșit de doză), sub formă de distonie dureroasă.

### Caseta 32. Principiile de corecție a tratamentului antiparkinsonian

- Evaluarea calității indicațiilor medicale (precizia dozelor și orelor de administrare) și a respectării acestora (explicația adecvată pacientului și înțelegerea acestor explicații de către pacient și îngrijitori) înainte de orice adaptare terapeutică.
- Identificarea medicamentelor ce pot agrava complicațiile motorii sau nemotorii
  - ✓ pentru perioadele off: neuroleptice ascunse sau atipice, cu excepția clozapinei
  - ✓ pentru diskinezii: medicație excesivă sau automedicație cu Levodopum, inhibitorii MAO, agoniști dopaminergici, inhibitori de COMT\*
- Completarea unei agende cotidiene minuțioasă a evoluției motorii și nemotorii și evaluarea răspunsului la prima doză matinală de Levodopum.
- Optimizarea tratamentului dopaminergic pentru o stimulare dopaminergică continuă prin creșterea frecvenței prizelor și diminuarea dozei la o singură priză în căutarea dozei minime eficiente.
- Adaptarea orarului de tratament (indicarea levodopei cu 30 minute până la masă sau 1 oră și 30 minute după masă)
- Utilizarea formelor galenice diferite\* (Levodopum solubilă\* sau cu eliberare prelungită\*)
- Utilizarea proteinelor la distanță de prize (cu supraveghere dietetică)

### Caseta 33. Recomandațiile pentru controlul simptomatic al complicațiilor motorii Wearing off (epuizare sau sfârșit de doză)

- *Ajustarea dozei de levodopa.* În fazele inițiale, când fluctuațiile motorii doar își fac apariția, ajustarea regimului de Levodopum, cu tendința de a menține patru-șase doze pe zi, poate atenua fenomenul de epuizare sau sfârșit de doză (o practică bună).
- *Substituația unei formulări standard de Levodopum cu formularea de eliberare prelungită\*.* Formulele cu eliberare prelungită pot, de asemenea, ameliora fenomenul de sfârșit de doză (nivelul C).
- *Adăugarea de inhibitori de COMT\* sau IMAOB.* Nu poate fi dată nicio recomandare despre care medicament trebuie ales primul - în medie, toate reduc timpul „off” cu aproximativ 1-1,5 ore în zi. Unica comparație directă (nivelul A) dintre Entacapone\*\* și Rasagilină\*\* nu a demonstrat nicio diferență între acestea. Tolcapone\*\* este potențial hepatotoxic, fiind recomandat numai pacienților la care nu sunt efective alte medicamente. Rasagilina\*\* nu trebuie asociată cu Selegilinum (nivelul C) din cauza potențialului de efecte adverse cardiovasculare.
- *Adăugarea agoniștilor dopaminergici.* Agoniștii dopaminergici administrați oral sunt efectivi în reducerea timpului „off” la pacienții care suferă de fenomenul de sfârșit de doză. În prezent niciun agonist dopaminergic nu s-a dovedit mai eficient ca altul, iar substituția unui agonist cu altul se poate dovedi utilă la unii pacienți (nivelul B/C). Pergolide\*\* și alți agoniști de ergot sunt rezervați ca alternativă de tratament din cauza asocierii lor cu valvulopatia cardiacă.

- *Adăugarea Amantadinei\*\*sau a unui anticolinergic*. La pacienții cu simptome „off” dizabilitante, care nu cedează la strategiile de mai sus, poate fi utilă adăugarea unui anticolinergic (la pacienții tineri) sau Amantadină\*\*\*(o practică bună).

În cazul ineficienței tratamentul administrat oral pot fi recomandate următoarele strategii:

- *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subthalamic* \*(nivelul B)
- *Apomorfină\** subcutanată\*(nivelul A) sau pompa de Apomorfină\*\*\*(nivelul C)
- *Căile de administrare alternativă a formulilor de Levodopum* (doar în combinație)
  - *Levodopum orală dispersibilă\** poate fi utilă pentru fenomenul „on” întârziat (nivelul C)
  - *Administrarea enterală a gelului de levodopa/carbidopa\** prin gastrostomie percutanată (PEG-percutaneous gastrostomy) poate fi considerată o opțiune pentru stabilizarea pacienților cu fluctuații motorii refractare.

#### **Fenomenul „on-off” imprevizibil**

În studiile largi ale pacienților cu fenomenul de sfârșit de doză nu au fost incluși pacienți cu fluctuații motorii imprevizibile sau aceștia au reprezentat mai puțin de 5% din populație, motiv din care nu există dovezi suficiente pentru a concluziona dacă rezultatele valabile pentru fenomenul de sfârșit de doză sunt valabile și pentru fluctuațiile motorii imprevizibile. Fluctuațiile imprevizibile pot avea mai multe componente, dintre care unul este fenomenul „on” întârziat și pentru care pot fi utile formulele de Levodopum dispersibile (nivelul C).

### **Caseta 34. Recomandațiile pentru controlul simptomatic al complicațiilor motorii Diskineziile**

#### **Diskineziile de vârf de doză**

- *Adăugarea Amantadinum\** (nivelul A) - majoritatea studiilor utilizează 200-400 mg/zi. Beneficiul poate avea durata până la 8 luni. Este investigată și utilizarea altor medicamente antilutamatergice.
- *Reducerea dozelor individuale de Levodopum*, cu riscul de a mări timpul „off”, ceea ce poate fi compensat prin creșterea numărului de doze zilnice de Levodopum sau prin creșterea dozei de agonist dopaminergic (nivelul C).
- *Anularea sau reducerea dozei de IMAOB sau inhibitori ai COMT\** (o practică bună) cu riscul de a agrava fenomenul de sfârșit de doză.
- *Adăugarea antipsihoticelor atipice*, Clozapinum (nivelul A) cu limitele de doze între 12,5-75 mg/zi, până la maximum 200 mg/zi, sau quetiapinum (nivelul C). Totuși, Clozapinum este asociată cu efecte adverse potențial grave, precum agranulocitoza și miocardita, care limitează utilizarea acesteia (o practică bună)
- *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subthalamic\**, care permite reducerea tratamentului dopaminergic (nivelul B).
- *Infuzia subcutanată continuă de Apomorfinum\*\**, care, de asemenea, permite reducerea terapiei cu Dopaminum (nivelul C).

#### **Diskineziile bifazice**

Diskineziile bifazice deseori se supun foarte greu tratamentului și nu au fost evaluate în mod specific în studii de clasele I-III. De obicei, strategiile descrise pentru diskineziile de vârf de doză pot fi utilizate și pentru diskineziile bifazice (o practică bună). O altă opțiune ar putea fi administrarea dozelor mai mari și mai puțin frecvente de Levodopum pentru a obține un răspuns mai previzibil, care ar permite pacienților să planifice activitățile zilnice.

#### **Distonia „off” și distonia de dimineața devreme**

- *Strategiile uzuale pentru fenomenul de sfârșit de doză* pot fi aplicate și în cazul distoniei „off” (o practică bună)
  - *Dozele suplimentare de levodopa sau agonist dopaminergic* pe noapte pot fi efective pentru controlul distoniei nocturne sau de dimineața devreme (o practică bună)
  - *Stimularea cerebrală profundă a nucleului subthalamic\** (nivelul B)
- Botulinum A toxin\* poate fi utilizată atât în distonia „off”, cât și în distonia de dimineața



### Caseta 35. Informații generale despre tratamentul chirurgical

- Intervenția chirurgicală de **stimulare cerebrală profundă**\* presupune introducerea unuia sau doi electrozi prin chirurgie stereotaxică sub control radiologic, electrofiziologic și clinic. Acești electrozi sunt conectați cu un acumulator subcutanat reglabil, stimularea fiind modificabilă și reversibilă.
- În afara unor cazuri particulare, în prezent tratamentul prin stimulare cerebrală profundă este preferat intervențiilor de leziune, care au inconveniente majore precum ireversibilitatea și efecte adverse în caz de leziune bilaterală sub formă de tulburări cognitive sau sindrom pseudobulbar.
- Tratamentul chirurgical este paliativ și nu influențează evoluția bolii.
- Stimularea cerebrală profundă este rezervată pacienților cu alterarea calității vieții din cauza controlului medicamentos dificil al stării motorii (diskinezii invalidante legate de tratament și fluctuațiile efectului terapeutic).
- Efectul stimulării cerebrale profunde asupra semnelor motorii în boala Parkinson depinde, în esență, de structura țintă, fiind utilizate, în principal trei localizări. Stimularea nucleului ventral intermediar al talamusului are efect asupra tremorului, stimularea globului palid intern (GPi) este eficace asupra diskineziilor și cu efect variabil asupra semnelor motorii ale bolii, iar stimularea nucleului subthalamic (STN) ameliorează totalitatea semnelor motorii ale bolii, permițând o diminuare importantă a dozelor de medicamente antiparkinsoniene. Ultima este tehnica cea mai frecvent utilizată în prezent.
- La pacienții cu boala Parkinson în stadiile avansate, îndeosebi cu debut precoce, după stimularea cerebrală profundă se observă o ameliorare semnificativă a activităților motorii și a vieții cotidiene, cu reducerea scorului UPDRS II și III, reducerea semnificativă a diskineziilor și duratei perioadelor off, ameliorarea globală a calității vieții.
- În perioada postoperatorie există o adaptare terapeutică obligatorie de circa 3-6 luni în medie, în timpul căreia tratamentul medicamentos este adaptat în dependență de ameliorarea motorie indusă de stimulare. Scopul primelor luni postoperator este de a determina cu exactitate parametrii de stimulare cronică care să permită obținerea unei ameliorări maxime a handicapului motor cu efecte adverse minimale, prin adaptarea tratamentului medicamentos.
- Pe termen lung, modificările parametrilor de stimulare sau ale tratamentului medicamentos sunt minimale și depind, în principal, de evoluția bolii. Efectul stimulării asupra semnelor motorii dopasensibile persistă la 5 ani. Bateriile acumulatorului au o durată de viață de 4,5 ani și se schimbă printr-o intervenție de scurtă durată.
- Pentru selectarea, intervenția și supravegherea adecvată a acestor pacienți este necesară prezența unei echipe multidisciplinare, cu includerea neurochirurgului, neurologului, neurofiziologului, neuropsihologului, eventual a unui psihiatru, psiholog clinic și neuroradiolog.
- Supravegherea pe termen lung este efectuată de către neurolog, în particular pentru informarea despre regulile din viața cotidiană (evitarea câmpului electromagnetic prin controlul de securitate, imagistica prin rezonanță magnetică, etc.), adaptarea tratamentului medicamentos, depistarea tulburărilor motorii și comportamentale care pot necesita o abordare specializată.
- În cazul contraindicațiilor sau a imposibilității efectuării procedurilor de stimulare prin DBS (stimulare cerebrală profundă) se recomandă efectuarea procedurilor lezionale neuroablativă
  - **Talamotomia ventrolaterală** se produce la nivelul nucleului talamic ventral lateral și este indicată în cazul tremorului refractar medicamentos.
  - **Palidotomia**\* sau leziunea nucleului palidal medial (posteroventral și lateral GPi) duce la ameliorarea simptomelor cardinale (tremor, rigiditate, bradichinezie) cu mai puțin efect asupra tremorului decât talamotomia, cât și reducerea semnificativă a diskineziilor.

- **Subtalamotomia**\*este recent propusa ca metoda alternativa dar cu risc sporit de dezvoltare a hemibalismului.

**Caseta 36. Criteriile de selecție ale pacienților pentru tratamentul chirurgical prin stimulare cerebrală profundă sunt următoarele:**

- Evoluția îndelungată a bolii Parkinson
- Tremorul invalidant necontrolat de tratamentul medicamentos reprezintă elementul esențial al simptomatologiei.
- Existența fluctuațiilor motorii majore cu blocaje prelungite și/sau diskinezii severe (stadiile III –V după Hoehn și Yahr)
- Persistența unei bune sensibilități la levodopa este un criteriu esențial.
- Absența tulburărilor cognitive și/sau psihiatrice necontrolate.
- Absența contraindicațiilor pentru intervenție chirurgicală cu anestezie generală și a contraindicațiilor depistate prin rezonanță magnetică nucleară cerebrală (sechele de accident vascular cerebral, malformații vasculare, atrofie cerebrală majoră).
- Absența starilor alergice fata de electrozi, cablu și a neurostimulatorului cat și a problemelor infectioase subcutanate care impiedica implantarea de electrozi

**Caseta 37. Riscurile intervenției chirurgicale de stimulare cerebrală profundă în boala Parkinson**

- Hemoragia intracerebrală-1-2%
- Infecția materialului (3-4%)
- Complicații mecanice (deconectarea materialului, fractura electrodului, eroziunea pielii etc)
- Efecte secundare legate de stimularea propriu-zisă și care pot fi modulate prin modificarea parametrilor de stimulare (hipofonie, disartrie, aparxia deschiderii pleoapelor, dereglări de echilibru, adaos ponderal)
- Au fost descrise efecte secundare psihice sub formă de apatie, manie/hipersexualitate/jocuri patologice, tulburare depresivă, risc suicidar acut, tulburare anxioasă, psihoză, halucinații.

**Caseta 38. Stările de urgență în boala Parkinson**

**Akinezia acută**

- Sindrom critic ce constă în agravarea acută a semnelor motorii cu akinezie și care apare pe fondalul unei boli febrile, intervenții chirurgicale, traumatism sau la anularea tratamentului antiparkinsonian.
- Este caracterizat prin alterarea stării mintale, akinezie totală cu disfagie, hipertermie, tulburări vegetative, creșterea enzimelor musculare, asemănător cu sindromul neuroleptic malign indus de neuroleptice.
- În timpul crizei de akinezie acută pacienții parkinsonieni nu răspund timp de câteva zile sau săptămâni la administrarea nazogastrică a medicației antiparkinsoniene, la creșterea dozei de medicamente dopaminergice sau la infuzia subcutanată continuă de Apomorfina\*\*\*, cu o kinetică normală a Levodopum (doar în combinație). De asemenea, în timpul crizei akinetice are loc dispariția diskineziilor, în pofida tratamentului dopaminergic viguros.
- Astfel, starea de akinezie acută este diferențiată de fenomenele motorii precum sfârșit de doză sau stările de off. Refracteritatea la medicamentele dopaminergice și la apomorfina\*\*\*este trăsătura cheie.
- Recunoașterea neadecvată poate conduce la strategii de management incorecte, inclusiv cu suspendarea tratamentului sau administrarea de neuroleptice, cu consecințe letale.
- Factorii esențiali pentru diagnostic sunt deteriorarea rapidă și refracteritatea la apomorfina\*\*\*.
- Tratamentul include rehidratarea, tratamentul hipertermiei, profilaxie antitrombotică,

managementul instabilității presionale și a tulburărilor de ritm cardiac, continuarea tratamentului dopaminergic în pofida lipsei de răspuns și evitarea neurolepticelor și permite restabilirea în până la 84 % cazuri până la nivelul motor înainte de criză.

#### D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALELE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medicul de familie;</li> <li>• asistenta medicală de familie.</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop.</li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neurolog (la 25 mii de populație);</li> <li>• psihoterapeut (la 25 mii de populație);</li> <li>• kinetoterapeut (la 25 mii de populație);</li> <li>• asistent serviciul social (la 25 mii de populație);</li> <li>• ergoterapeut (la 12,5 mii de populație);</li> <li>• asistenta neurologului (la 10 mii de populație).</li> </ul>
	<b>Aparataj, utilaj:</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop.</li> </ul>
	<b>Medicamente (vezi anexele):</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levodopum</li> <li>• Agoniști dopaminergici (Ropinirolum, Pramipexolum, Bromcriptinum, Piribedil**)</li> <li>• Anticolinergice (Trihexyphenidylum)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroleptice (Clozapinum).</li> <li>• Tranchilizante (Diazepamum etc.).</li> <li>• Antidepresive (Amitriptylinum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxamină*, Venlafaxinum).</li> </ul>
<p><b><i>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de neurologie; spitale de neurologie</i></b></p>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neurolog;</li> <li>• psihoterapeut;</li> <li>• laborant;</li> <li>• asistent serviciul social*</li> <li>• kinetoterapeut</li> <li>• logoped</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• consultații calificate (chirurg, terapeut, psihiatru).</li> </ul> <p><b>Aparataj, utilaj.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• glucometru portabil;</li> <li>• laborator clinic standard pentru realizarea de: hemoleucogramă, sumar al urinei, indici biochimici serici (glicemie, lactat dehidrogenaza (LDH), transaminaze, ionogramă, creatinină și uree).</li> </ul>
	<p><b>Medicamente (vezi):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levodopum</li> <li>• Anticolinergice (Trihexyphenidylum)</li> <li>• Agoniști dopaminergici (Bromcriptinum, Ropinirolum, Pramipexolum, Piribedil**, Rotigotina**, Apomorfina**)</li> <li>• Levodopum gel enterosolubil*</li> <li>• Amantadinum*</li> <li>• Inhibitorii COMT (Entacapone**)</li> <li>• Inhibitorii MAO (Selegilinum, Rasagilina**)</li> <li>• Tranchilizante și somnifere (Diazepamum, Zopiclonum etc.).</li> <li>• Antiinflamatorii nesteroidiene</li> <li>• Laxative</li> <li>• Anticolinergice în cazul tulburărilor urinare (Oxybutynini hydrochloridum)</li> <li>• Domperidonum</li> <li>• Analgetice</li> <li>• Neuroleptice atipice (Clozapinum)</li> <li>• Anxiolitice (Clonazepamum)</li> <li>• Antidepresante (Amitriptylinum, Paroxetinum, Fluoxetinum, Fluvoxamină*, Venlafaxinum etc.).</li> <li>• Rivastigmină**</li> <li>• Botulinum A toxin*</li> <li>• Antibiotice</li> </ul>



## E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PCN

Nr	Scopul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	Facilitarea procesului de diagnosticare a bolii Parkinson	1.1. Ponderea pacienților suspectați de BP, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an ( în%)	Numărul de pacienți suspectați cu BP, la care diagnosticul s-a confirmat pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți suspectați cu BP care se află la evidența neurologului pe parcursul ultimului an
2.	Sporirea calității managementului, tratamentului și a vieții pacientului cu BP	2.1. Ponderea pacienților BP tratați în condiții de staționar, conform recomandărilor din PCN <i>Boala Parkinson</i> pe parcursul unui an ( în%)	Numărul de pacienți cu BP tratați în condiții de staționar conform recomandărilor din protocolul clinic național <i>Boala Parkinson</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți BP tratați în condiții de staționar, pe parcursul ultimului an
		2.2. Ponderea pacienților cu BP supravegheați de către neurolog, conform recomandărilor din protocolul clinic național, <i>Boala Parkinson</i> pe parcursul unui an ( în%)	Numărul de pacienți cu BP supravegheați de către neurolog, conform recomandărilor din PCN <i>Boala Parkinson</i> , pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog, cu diagnosticul de boala Parkinson, pe parcursul ultimului an
3.	Depistarea pacienților cu debut precoce al BP	3.1. Ponderea pacienților depistați în stadiile inițiale ale BP (fără jenă funcțională), pe parcursul unui an ( în%)	Numărul de pacienți depistați în stadiile inițiale ale BP (fără jenă funcțională), pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog cu diagnosticul boala Parkinson, pe parcursul ultimului an
4.	Evitarea invalidizării și a stigmatizării la pacienții cu BP	4.1. Ponderea pacienților cu BP tratați în condiții de ambulatoriu, pe parcursul unui an ( în%)	Numărul de pacienți cu BP tratați în condiții ambulator, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog, cu diagnosticul de boala Parkinson, pe parcursul ultimului an
		4.2. Ponderea pacienților cu BP care au beneficiat de neurorecuperare, pe parcursul unui an ( în%)	Numărul de pacienți cu BP care au beneficiat de neurorecuperare, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog , cu diagnosticul de

				boala Parkinson, pe parcursul ultimului an
		4.3 Ponderea pacienților cu BP care, pe parcursul unui an, au continuat activitatea profesională (în%)	Numărul de pacienți cu BP care au continuat activitatea profesională, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți supravegheați de către neurolog cu diagnosticul de boala Parkinson, pe parcursul ultimului an

## **Anexa nr. 1**

### **Scala Unificată de Evaluare a Bolii Parkinson**

#### ***(Unified Parkinson Disease Rating Scale)***

**(după Fahn S., Elton R.L., 1987)**

#### **I. ACTIVITATEA PSIHICĂ, COMPORTAMENTUL ȘI STAREA DE SPIRIT**

##### **1. Tulburări intelectuale**

0=Niciuna.

1=Ușoare. Uitare consecventă cu reamintire parțială a evenimentelor și fără alte dificultăți.

2=Pierdere moderată a memoriei, cu dezorientare și dificultăți moderate la confruntarea cu probleme complexe. Afectare ușoară, dar clară a funcționării în activitățile cotidiene la domiciliu, existând necesitatea de atenționare ocazională.

3=Pierdere gravă a memoriei cu dezorientare în timp și în spațiu. Afectare gravă a capacității de a se confrunța cu probleme.

4=Pierdere gravă a memoriei cu menținerea orientării doar asupra propriei persoane. Incapacitate de a judeca sau de a rezolva probleme. Necesită mult ajutor pentru îngrijirea personală. Nu poate fi lăsat niciodată singur.

##### **2. Tulburări psihice (din cauza demenței sau a intoxicației cu medicamente)**

0=Niciuna.

1=Vise puternice.

2=Halucinații „benigne” cu reținerea simțului critic.

3=Halucinații sau delir ocazionale până la frecvente, fără reținerea simțului critic; poate afecta activitățile cotidiene.

4=Halucinații persistente, delir sau psihoză floridă. Nu se poate îngriji singur.

##### **3. Depresie**

0=Nu apare.

1=Perioade de tristețe sau de vinovăție mai lungi decât normal, dar care nu persistă niciodată mai multe săptămâni sau luni.

2=Depresie susținută (peste o săptămână).

3=Depresie susținută cu simptome vegetative (insomnie, anorexie, scădere ponderală, absența interesului).

4=Depresie susținută cu simptome vegetative și gânduri sau intenție de suicid.

##### **4. Motivație/Inițiativă**

0=Normală.



1=Se manifestă mai puțin ca de obicei, mai pasiv.

2=Pierderea inițiativei sau lipsa de interes față de activitățile opționale (care nu fac parte din rutină).

3=Pierderea inițiativei sau absența interesului față de activitățile cotidiene (de rutină).

4=Retragere, lipsa totală a motivației.

## **II. ACTIVITĂȚILE DIN VIAȚA CTIDIANĂ (atât pentru „on”, cât și pentru „off”)**

### **5. Vorbirea**

0=Normală.

1=Afectată ușor. Se poate face înțeles fără dificultate.

2=Afectată moderat. Uneori i se cere să repete anumite afirmații.

3=Afectată grav. I se cere frecvent să își repete afirmațiile.

4=Neinteligibil majoritatea timpului.

### **6. Salivația**

0=Normală.

1=Exces ușor, dar clar de salivă în gură; este posibil să prezinte scurgeri de salivă în timpul nopții.

2=Exces moderat de salivă; este posibil să prezinte scurgeri minime de salivă.

3=Exces pronunțat de salivă cu anumite scurgeri.

4=Scurgeri pronunțate, are nevoie mereu de șervețele sau batiste.

### **7. Deglutiția**

0=Normală.

1=Se îneacă rar.

2=Se îneacă ocazional.

3=Are nevoie de hrană moale.

4=Are nevoie de alimentație prin sonda nazogastrică sau gastrostomie.

### **8. Scrierea**

0=Normală.

1=Scrie puțin mai lent sau cu litere mai mici.

2=Scrie moderat de lent sau de mic; toate cuvintele sunt lizibile.

3=Grav afectată; nu toate cuvintele sunt lizibile.

4=Majoritatea cuvintelor nu sunt lizibile.

## **9. Tăierea hranei și manipularea ustensilelor**

0=Normală.

1=Lentă și stângace într-o oarecare măsură, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Poate tăia majoritatea alimentelor, deși lent și cu stângăcie; are nevoie de puțin ajutor.

3=Are nevoie de altcineva să îi taie hrana, dar se poate hrăni încet.

4=Trebuie să fie hrănit.

## **10. Îmbrăcarea**

0=Normală.

1=Puțin lentă, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Are nevoie ocazional de ajutor la încheiatul nasturilor, la tragerea mânecilor.

3=Are nevoie de ajutor considerabil, dar poate face anumite lucruri singur.

4=Este neajutorat.

## **11. Igiena**

0=Normală.

1=Puțin lent, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Are nevoie de ajutor pentru a face baie sau duș sau este foarte lent la efectuarea toaletei.

3=Are nevoie de ajutor pentru spălat, spălatul pe dinți, pieptănat sau pentru a merge la toaletă.

4=Are nevoie de sondă urinară sau de alte dispozitive mecanice.

## **12. Întoarcerea în pat sau aranjarea așternutului**

0=Normală.

1=Puțin lent, dar nu are nevoie de ajutor.

2=Se poate întoarce singur și își poate aranja așternutul, dar cu mare dificultate.

3=Poate iniția mișcarea, dar nu se poate întoarce singur și nu își poate aranja așternutul.

4=Este neajutorat.

## **13. Căderea (nelegată de blocaj)**

0=Nu este cazul.

1=Căderi rare.

2=Cade ocazional, dar mai puțin de o dată pe zi.

3=Cade în medie o dată pe zi.

4=Cade mai des de o data pe zi.

#### **14. Blocajul în timpul mersului**

0=Nu este cazul.

1=Se blochează rar în timpul mersului; este posibil să prezinte ezitări la pornire.

2=Se blochează ocazional în timpul mersului.

3=Se blochează frecvent, uneori cade din cauza blocajului.

4=Cade frecvent din cauza blocajului.

#### **15. Mersul**

0=Normal.

1=Cu dificultăți ușoare. Este posibil să nu își balanseze brațele sau poate avea tendința de a trage un picior.

2=Cu dificultăți moderate, dar are nevoie doar de puțin ajutor sau deloc.

3=Tulburări grave la mers, are nevoie de ajutor.

4=Nu poate merge deloc, nici măcar cu ajutor.

#### **16. Tremorul (tremorul simptomatic în orice parte a corpului)**

0=Absent.

1=Ușor și apare rar.

2=Moderat, este deranjant pentru pacient.

3=Grav, afectează multe activități.

4=Pronunțat, afectează majoritatea activităților.

#### **17. Probleme senzoriale (acuze) legate de parkinsonism**

0=Niciuna.

1=Are ocazional senzația de amorțeală, furnicături sau dureri ușoare.

2=Are frecvent senzația de amorțeală, furnicături sau dureri; nu sunt supărătoare.

3=Are frecvent senzația de durere.

4=Are dureri insuportabile.

### **III. EXAMINAREA MOTORIE**

#### **18. Vorbirea**

0=Normală.

1=Ușoară pierdere a expresivității, dicției și/sau volumului.

2=Monotonă, greoaie, dar inteligibilă; afectată moderat.

3=Afectată pronunțat, dificil de înțeles.

4=Neinteligibilă.

### **19. Expresia feței**

0=Normală.

1=Hipomimie la nivel minim, ar putea fi „expresia de jucător de poker” normală.

2=Diminuare ușoară, dar clar anormală a expresiei feței.

3=Hipomimie moderată; buze depărtate uneori.

4=Facies de mască sau imobil cu pierdere gravă sau completă a expresiei feței; buze depărtate 5 mm sau mai mult.

### **20. Tremor de repaus (capul, extremitățile superioare și inferioare)**

0=Absent.

1=Ușor și apare rar.

2=Ușor ca amplitudine și persistent, sau moderat ca amplitudine, dar apare numai intermitent.

3=Moderat în amplitudine și prezent în majoritatea timpului.

4=Pronunțat în amplitudine și prezent în majoritatea timpului.

### **21. Tremorul de acțiune sau postural al mâinilor**

0=Absent.

1=Ușor, prezent în acțiune.

2=Moderat în amplitudine, prezent în acțiune.

3=Moderat în amplitudine, atât la menținerea posturii, cât și în acțiune.

4=Pronunțat în amplitudine, afectează acțiunea de hrănire.

### **22. Rigiditatea (calculată la mișcarea pasivă a principalelor articulații, cu pacientul relaxat, în poziție șezut, ignorând fenomenul de „roată dințată”)**

0=Absentă.

1=Ușoară sau poate fi detectată numai dacă este activată de mișcări în oglindă sau de alt tip.

2=Ușoară până la moderată.

3=Pronunțată, dar se realizează cu ușurință mișcarea completă.

4=Gravă, mișcarea completă se realizează cu dificultate.

**23. Bătaia din degete (pacientul lovește policele cu indexul în succesiune rapidă și cu cea mai mare amplitudine posibilă, la fiecare mână separat)**

0=Normală.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectată moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectată grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

**24. Mișcările mâinilor (pacientul deschide și închide pumnul în succesiune rapidă și cât mai amplu posibil, la fiecare mână separat)**

0=Normale.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectate moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectate grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

**25. Mișcări alternative ale mâinilor (mișcări de pronație/supinație ale mâinii, vertical și orizontal, cu amplitudine cât mai mare, la ambele mâini simultan)**

0=Normale.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectate moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectate grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

**26. Agilitatea picioarelor (pacientul bate cu călcâiul în podea în succesiune rapidă, ridicând tot piciorul. Amplitudinea trebuie să fie de aproximativ 6 cm)**

0=Normală.

1=Încetinire ușoară și/sau reducere a amplitudinii.

2=Afectată moderat. Efect de oboseală clar și instalat timpuriu. Pot surveni opriri ocazionale în mișcare.

3=Afectată grav. Ezitări frecvente la inițierea mișcărilor sau opriri în timpul desfășurării mișcării.

4=Poate realiza sarcina doar cu multă dificultate.

**27. Ridicarea de pe scaun (pacientul încearcă să se ridice de pe un scaun de lemn sau de metal cu spătar drept, cu brațele încrucișate pe piept)**

0=Normală.

1=Lentă sau sunt necesare mai multe încercări.

2=Se împinge în sus de pe brațele scaunului.

3=Are tendința de a cădea înapoi și trebuie să încerce de mai multe ori, dar se poate ridica fără ajutor.

4=Nu se poate ridica fără ajutor.

## **28. Postura**

0=Dreaptă, normală.

1=Nu chiar dreaptă, postură ușor înclinată, ar putea fi normală pentru o persoană în vârstă.

2=Postură înclinată moderat, clar anormală; este posibil să stea ușor înclinat într-o parte.

3=Postură înclinată grav cu cifoză, este posibil să stea moderat înclinat într-o parte.

4=Flexie pronunțată cu postură extrem de anormală.

## **29. Mersul**

0=Normal.

1=Merge încet, poate face pași mărunți, dar fără festinație (grăbirea pașilor) sau propulsie.

2=Merge cu dificultate, dar are nevoie doar de puțin ajutor sau deloc; poate prezenta festinație, pași repezi sau propulsie.

3=Afectare gravă a mersului, are nevoie de ajutor.

4=Nu poate merge deloc, nici măcar cu ajutor.

## **30. Stabilitatea posturală (reacția la o deplasare posterioară bruscă, puternică produsă prin tragerea umerilor când pacientul stă drept în picioare, cu ochii deschiși și picioarele ușor depărtate. Pacientul este pregătit și posibil a făcut câteva exerciții de antrenament înainte)**

0=Normală.

1=Retropulsie, dar își revine fără ajutor.

2=Absența reacției posturale, ar cădea dacă nu l-ar susține examinatorul.

3=Foarte instabil, are tendința de a-și pierde echilibrul în mod spontan.

4=Incapabil să stea în picioare fără ajutor.

## **31. Bradikinezia și hipokinezia corpului (combinație de încetineală, ezitare, balans redus al brațelor, amplitudine redusă și absența mișcărilor în general)**

0=Nu este cazul.

1=Încetineală minimă, mișcarea dobândește un caracter deliberat; ar putea fi normală pentru anumite persoane. Posibil amplitudine redusă.

2=Grad redus de încetineală și absența mișcărilor care este clar anormală. În mod alternativ, un anumit grad de amplitudine redusă.

3=Încetineală moderată, absența sau amplitudine redusă a mișcărilor.

4=Încetineală accentuată, absența sau amplitudine redusă a mișcărilor.

#### **IV. COMPLICAȚIILE TERAPIEI (în ultima săptămână)**

##### **A. DISKINEZII**

#### **32. Durata. În ce proporție din ziua activă sunt prezente diskineziile? (informații istorice)**

0=Deloc.

1=1-25% din zi.

2=26-50% din zi.

3=51-75% din zi.

4=76-100% din zi.

#### **33. Invaliditate. Cât de invalidantă este diskinezia? (informații istorice, pot fi modificate în urma examinării în cabinet)**

0=Nu este invalidantă.

1=Ușor invalidantă.

2=Moderat invalidantă.

3=Grav invalidantă.

4=Complet invalidantă.

#### **34. Diskineziile dureroase. Cât de dureroase sunt diskineziile?**

0=Nu sunt prezente diskinezii dureroase.

1=Puțin.

2=Moderat.

3=Grav.

4=Pronunțat.

#### **35. Există distonie de dimineață? (informații istorice)**

0=Nu.

1=Da.

##### **B. FLUCTUAȚII CLINICE**

**36. Se pot anticipa oricare din perioadele „off” în raport cu intervalul de timp de la administrarea unei doze de medicație? (Sunt perioadele „off” previzibile?)**

0=Nu.

1=Da.

**37. Există perioade „off” care nu pot fi anticipate în raport cu intervalul de timp de la administrarea unei doze de medicație?**

0=Nu.

1=Da.

**38. Există perioade „off” care apar brusc, de ex. la un interval de câteva secunde?**

0=Nu.

1=Da.

**39. În ce proporție din ziua activă pacientul este în perioade „off” în medie?**

0=Deloc.

1=1-25% din zi.

2=26-50% din zi.

3=51-75% din zi.

4=76-100% din zi.

### **C. ALTE COMPLICAȚII**

**40. Pacientul prezintă anorexie, greață sau vărsături?**

0=Nu.

1=Da.

**41. Pacientul suferă de tulburări de somn, de ex. insomnie sau hipersomnolență?**

0=Nu.

1=Da.

**42. Pacientul prezintă tulburări la trecerea în ortostatism? (înregistrați tensiunea arterială, înălțimea și greutatea pacientului pe fișa de punctaj)**

0=Nu.

1=Da.



## **V. STADIALIZAREA HOEHN ȘI YAHR MODIFICATĂ**

Etapa 0 Nu există semne ale bolii.

Etapa 1 Boală unilaterală.

Etapa 1,5 Boală unilaterală plus implicare axială.

Etapa 2 Boală bilaterală, fără afectarea echilibrului.

Etapa 2,5 Boală bilaterală ușoară, cu redresare la testul de tragere.

Etapa 3 Boală bilaterală ușoară până la moderată; un anumit grad de instabilitate posturală; independent fizic.

Etapa 4 Invaliditate gravă, încă poate merge sau sta în picioare fără ajutor.

Etapa 5 Consemnat în scaun cu rotile sau la pat dacă nu este ajutat.

## **VI. SCALA SCHWAB ȘI ENGLAND PENTRU ACTIVITĂȚILE DIN VIAȚA COTIDIANĂ** (se poate alege o cifră între definiții) (după Schwab R.S., England A.C., 1969)

100% Complet independent. Poate executa toate treburile gospodărești fără încetineală, dificultate sau afectare. Normal, în esență. Nu percepe nicio dificultate.

90% Complet independent. Poate executa toate treburile gospodărești cu un anumit grad de încetineală, dificultate sau afectare. Este posibil să aibă nevoie de un interval dublu de timp pentru aceasta. Începe să conștientizeze dificultățile.

80% Complet independent la realizarea majorității treburilor gospodărești. Are nevoie de un interval dublu de timp pentru aceasta. Conștientizează dificultățile și încetineala.

70% Nu este complet independent. Are mai multe dificultăți la realizarea unor treburi gospodărești. Are nevoie de un interval de timp de trei sau patru ori mai mare pentru anumite treburi. Trebuie să își petreacă majoritatea zilei în acest scop.

60% Un anumit grad de dependență. Poate realiza majoritatea treburilor gospodărești, dar extrem de încet și cu mult efort. Face greșeli, unele lucruri sunt imposibil de realizat.

50% Mai dependent. Are nevoie de ajutor la jumătate din treburile gospodărești, este mai încet etc. Are dificultăți cu orice.

40% Foarte dependent. Poate ajuta la realizarea tuturor treburilor gospodărești, dar poate realiza singur doar puține dintre acestea.

30% Cu efort realizează câteva sarcini singur sau le începe singur din când în când. Are nevoie de mult ajutor.

20% Nu poate face nimic singur. Poate ajuta puțin la anumite sarcini. Este grav handicapat.

10% Complet dependent, neajutorat. Complet handicapat.

0% Funcțiile vegetative, cum ar fi deglutiția și funcția intestinală nu se mai realizează. Este imobilizat la pat.

## **Anexa nr. 2. Caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale agoniștilor dopaminergici (după van Laar, 2007).**

Agonistul	Profilul receptorilor stimulați			Proprietățile farmacocinetice		
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	5-HT	Biodisponibilitatea,%	T <sub>max</sub> , min	T <sub>1/2</sub> , ore
Apomorfina s/c*	+	+++	+	100	5-15	0,5
Bromcriptina	-	++	+	6	70-100	4-8
Cabergolina*	+	+++	+	60-80	120-240	70-105
Pergolid*	+	+++	+	20	60-120	30
Pramipexole	0	+++	0	>90	60-180	10
Ropinirole	0	+++	+	65	80	6

0-lipsa afinității, +-+++-afinitate mică până la pronunțată

## **Anexa nr. 3**

### **Interpretarea algoritmului de diagnostic și conduită a pacienților cu boala Parkinson**

- În cazul apariției unor acuze motorii este necesară consultanța medicului de familie.
- În cazul suspectării de medicul de familie a unui sindrom parkinsonian este necesară, în primul rând, evaluarea cauzelor iatrogene induse medicamentos sau a unor eventuale cauze toxice.
- De asemenea, este necesară excluderea altor maladii neurologice sau a altor cauze de tremor.
- După îndreptarea pacientului la neurolog diagnosticul de boala Parkinson poate fi confirmat sau nu.
- În cazul confirmării diagnosticului pacientului i se anunță diagnosticul respectiv.
- În cazul dubiilor de diagnostic, pacientul este îndreptat pentru consultație specializată la nivel de clinică, unde se confirmă sau nu diagnosticul respectiv.
- Diagnosticul, în general, poate fi comunicat pacientului de către medicul de familie, de medicul neurolog sau la nivel specializat de clinică.
- În cazul necesității de tratament este elaborat un plan de tratament specializat.
- La necesitate, pacientul poate fi abordat de o echipă multidisciplinară cu implicarea altor specialiști (asistentă medicală, kinezoterapeut, logoped, psiholog, asistent social).
- În cazul absenței necesității de tratament la momentul examinării, pacientul este supravegheat regulat de medicul de familie și de medicul neurolog.
- Consultația neurologului este indicată pentru supravegherea regulată, pentru modificarea regimului de tratament, pentru evaluarea efectelor adverse ale medicației, în cazul agravării semnelor motorii, în cazul apariției complicațiilor motorii, în cazul tulburărilor nemotorii grave (tulburări neuropsihiatrice, vegetative, dureri), cât și pentru evaluarea indicațiilor pentru tratamentul chirurgical.
- Rolul medicului de familie constă în menținerea comunicării cu ceilalți specialiști implicați în tratamentul complex, comunicarea și susținerea psihologică a pacientului parkinsonian, supravegherea evoluției bolii cu anticiparea complicațiilor, supravegherea tratamentului medicamentos, tratamentul tulburărilor nemotorii ușor-moderat exprimate, evaluarea necesității îngrijirilor paliative, organizarea unei internări la necesitate conform criteriilor de spitalizare, acordarea atenției necesare și suportului pentru îngrijitori.

## **Anexa nr.4 .Lista principalelor medicamente care pot fi implicate în apariția unui sindrom parkinsonian**

### *Antiadrenergice:*

Reserpina

### *Neuroleptice:*

Fenotiazine, butirofenone, tioxantene, dibutilpiridine, benzamide, loxapine, risperidone, clozapine

### *Antihipertensive:*

Metildopa

### *Blocantele canalelor de calciu:*

Flunarizina, cinarizina, diltiazem, verapamil

### *Antiaritmice:*

Amiodarona

### *Antidepresive:*

Fluoxetina, fluvoxamina, amoxapina, litiu

### *Antiepileptice:*

Valproate, fenitoina

### *Colinergice:*

Betanecol, piridostigmina, tacrine

### *Antiinfecțioase:*

Cefalozidine, amfotericina B, trimetoprim-sulfometoxazol

### *Citosatice:*

Vincristina+adriamicina, citozina-arabinozina

### *Altele:*

Sulindac, trazodone, fenelzine, meperidine, xylometazoline, codeine, difenhidramina, procaine, ciclosporina

## **Anexa nr. 5 Informații pentru pacient despre boala Parkinson**

- Boala Parkinson este o tulburare de mișcare cu trei simptome principale: tremor, rigiditate a mușchilor și încetinire a mișcărilor, cu dificultate în începerea mișcărilor.
- Boala Parkinson nu este rezultatul a ceea ce ați făcut sau nu ați făcut în trecut, nu este produsă de surmenaj, stres sau de lipsa de activitate, ci apare din cauza unor modificări anatomice și biochimice la nivelul creierului, dar cauza morții celulelor nu este cunoscută. Boala nu este determinată genetic, adică nu este moștenită de la părinți și nici transmisibilă copiilor.
- Boala Parkinson nu este vindecabilă, în sensul că nu se cunoaște până în prezent o formă de tratament care să poată fi administrată o perioadă de timp și să readucă pacientul la o stare normală. Tratamentul medicamentos al bolii seamănă mai curând cu cel pentru diabet, atât timp cât zilnic se iau medicamentele necesare, simptomele se vor ameliora, dar dacă se întrerupe tratamentul, simptomele vor reveni.
- Regulile generale de sănătate sunt aceleași pentru oricine, dar cu atât mai mult sunt necesare pentru a contrabalansa efectele bolii. Exerciții fizice regulate (cel mai bun fiind mersul pe jos în mod regulat), o dietă adecvată bogată în legume verzi, salate și fructe, ocupația necesită mai multă atenție din partea pacienților. Este foarte important să vă mențineți toate activitățile, fizic, psihic și social, cât mai aproape de nivelul D-voastră maxim de funcționare.

**Anexa nr. 6 Fișa standardizată de audit medical bazată pe criterii pentru  
BOALA PARKINSON**

1. Denumirea IMSP evaluată prin audit		
	<i>(denumirea oficială)</i>	
2. Persoana responsabilă de completarea fișei		
	<i>(nume, prenume)</i>	
3. Data nașterii pacientului/ei		
	<i>(ZZ / LL /AAAA)</i>	
4. Sexul pacientului/ei	masculin=1, feminin=2	
5. Mediul de reședință	Urban=1, rural=2	
6. Numele medicului curant		
	<i>(nume, prenume)</i>	
Diagnosticul stabilit		
Data stabilirii diagnosticului		
	<i>(ZZ / LL /AAAA)</i>	
<b>Evaluare</b>		
<b>Utilizarea criteriilor clinice pentru stabilirea diagnosticului de parkinsonism</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Bradikinezie	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Tremor de repaos	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Rigiditate extrapiramidală	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Instabilitate posturală	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Utilizarea criteriilor clinice UK Parkinson Disease Society Brain Bank pentru stabilirea diagnosticului de Boala Parkinson</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• prezența sindromului parkinsonian		
• absența tuturor criteriilor de excludere		
• prezența a cel puțin 3 din criteriile de susținere		
<b>Prezența în diagnostic a stadializării după Hoehn și Yahr a progresării simptomelor pacientului cu BP</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• <b>Stadiul 1</b> Semne și simptome strict unilaterale		
• <b>Stadiul 2</b> Semne și simptome bilaterale		
• <b>Stadiul 3</b> Prezența și a simptomelor axiale		
• <b>Stadiul 4</b> Semne și simptome sever exprimate Nu mai poate locui singur		
• <b>Stadiul 5</b> Invalidizare completă Necesită îngrijire continuă		
<b>Criterii suplimentare în favoarea diagnosticului de BP</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Debut unilateral	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Afecțiune progresivă	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Evoluție clinică timp de 10 ani și mai mult	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Asimetrie persistentă care afectează partea de debut	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Răspuns excelent (70-100%) la levodopa	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
• Răspuns la levodopa timp de 5 ani sau mai mult	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	

• Diskinezii induse de levodopa	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Anamnestice ereditare de tulburare de mișcare	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Tratamentul administrat anterior	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Depistarea complicațiilor motorii	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Evaluarea neurologică complexă	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Diagnostic diferențiat</b>		
Utilizarea metodelor paraclinice și de laborator pentru excluderea sindroamelor parkinsoniene secundare	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Utilizarea criteriilor pentru indicarea imagisticii	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Test acut cu levodopa</b>	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Tratament cronic</b>		
Elaborarea unui plan individualizat de tratament	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Utilizarea conform indicațiilor a claselor principale de medicamente antiparkinsoniene	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Instruirea pacientului să administreze medicația conform orarului prestabilit	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Instruirea pacientului să monitorizeze consumul de medicamente	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Managementul pacientului</b>		
A fost suspectată Boala Parkinson la nivel de asistență medicală primară ( medic de familie)?	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
A fost suspectată Boala Parkinson la nivel de asistență medicală secundară ( neurolog de sector)?	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
A beneficiat pacientul de consultația specialistului în tulburări de mișcare?	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
Utilizarea criteriilor pentru spitalizare	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	
<b>Suport informațional</b>		
Explicarea și emiterea pacientului a informației referitor la patologie (prospecte informative etc...)	<i>da=1, nu =0, nu sunt date=9</i>	

## Bibliografie

1. Albanese A et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson disease. *Mov Disord* 2001, 16(2):197-201
2. Berardelli A. et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 1
3. Boala Parkinson: aspecte diagnostice și tratament. Moldovanu I., Pavlic G. Chișinău, 2011, 261 p.
4. Esselink RAJ et al. Parkinson disease-related Stereotactic Functional Neurosurgery. In: Parkinson disease and Related Disorders, Wolters, Van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam, 2007, 241-251
5. Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. Recent developments in Parkinson s disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p 153–163
6. Ferreira J.J. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 1
7. Fox S. et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011, vol 26, S3:1-40
8. Gan J et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease: three years follow-up. *J Neurol* 2007, 254:99-106
9. Haute Autorite de la Sante. Guide de parcours de soin sur maladie de Parkinson. Fevrier 2012.
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967, 17:427-442.
11. Horstink M et al. Review on the therapeutic management of Parkinson disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 2006, 13:1170-1185
12. Horstink M et al. Review on the therapeutic management of Parkinson disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part II: late (complicated) Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 2006, 1186-1202
13. Hughes AJ et al. The accuracy of the clinical diagnosis of Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:181-184
14. Lang A.E, Lozano A.M. Parkinson disease (First of Two Parts). *The New Journal of Medecine*, 1998: 1044-1053
15. Lang A.E, Lozano A.M. Parkinson disease (Second of Two Parts). *The New Journal of Medecine*, 1998: 1130-1143
16. Onofrij M et al. Emergencies in parkinsonism: akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S3 (2009) S233–S236

17. Onofrij M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005;12;64(7):1162–9.
18. Rascol A. *La maladie de Parkinson*. Paris: Masson, 1998, 184 p
19. Rodriguez-Oroz MC et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson disease: a multi-centre study with four years follow-up. *Brain* 2005, 128:2240-2249
20. Seppi K et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson’s Disease. *Mov Disord* 2011, vol 26, S3:42-80
21. Stacy M, Factor S. Rapid treatment of “off” episodes. Will this change Parkinson disease therapy? *Neurology* 2004;62 (Suppl 4):S1–2.
22. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson’s disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:S31–41
23. Van Den Eeden SK. et al. Incidence of Parkinson disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, 2003, 157:1015-1022.
24. Van Laar T. Parkinson Disease Related Pharmacotherapy. In: *Parkinsonism and Related disorders*, Wolters, van Laar, Berendse eds. VU University Press, Amsterdam, 2007, 219-241
25. Голубев В.Л., Левин И., Вейн А.М. *Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма*. М. Мед пресс, 2000, 421с