



Societatea de Neurologie din România

Spl. Independenței 169, S.U.U.B., Et.IX, sector 5, 050098, Bucharest, Romania
Tel: +40 21 318 05 02. Fax: +40 21 312 81 02
E-mail: ovalbajenaru@xnet.ro, bogdan_ovidiu_popescu@yahoo.com

C a t r e,
DI. DIRECTOR GENERAL in MINISTERUL SANATATII
Dr. Adrian Pana
si,
COMISIA DE TRANSPARENȚA a MINISTERULUI SANATATII

In urma analizei noii liste de medicamente compensate si a protocoalelor aferente publicate pe site-ul Ministerului Sanatatii in iulie 2008, am constatat mai multe neconcordante in raport cu realizarea actului medical corect si cu solicitarile Comisiei de Neurologie a M.S. si Societatii de Neurologie din Romania, pe care vi le aducem la cunostinta mai jos, cu solicitarea de a le rezolva intr-un mod cat mai optim, revenind astfel la solicitarile noastre similare din 16 si 18 iulie 2008 :

1. Desi **DEMENTELE** sunt boli **neurologice** fie primare neurodegenerative, fie ca si complicatie a altor boli neurologice (primare sau secundare unor boli sistemice), in care manifestarile psihiatrice reprezinta una dintre componentele simptomatice, in mod surprinzator in protocolul aferent listei se mentioneaza ca singura categorie de specialisti cu drept de prescriptie a medicamentelor majore pentru aceasta afectiune sunt medicii psihiatri excluzandu-se medicii neurologi si eventual gerontologi, desi este vorba despre afectiuni **neurologice** care frecvent apar la populatia varstnica (dar nu in exclusivitate). Facem mentiunea ca protocoalele utilizate se bazeaza pe

ghidul de diagnostic si tratament elaborat in comun de catre Societatea de Neurologie din Romania si Societatea "Alzheimer" din Romania aprobat si de Asociatia Psihiatrilor din Romania si de catre Societatea de Medicina Legala din Romania . Mai mult decat atat in toate tarile din Europa, America de Nord, Australia si Asia ghidurile de diagnostic si tratament se bazeaza pe cele elaborate , asa cum de altfel este si firesc, de catre **Academia Americana de Neurologie si Federatia Europeana a Societatilor de Neurologie (inclusiv ghidul din Romania)**.

In aceste conditii solicitam ca in protocoalele corespunzatoare medicamentelor **DONEPEZILUM, RIVASTIGMINUM, GALANTAMINUM si MEMANTINUM (N020G, N021G, N022G si N001F) sa se adauge la rubrica care prevede ce medici au dreptul de a prescrie aceste medicamente, atat medicii specialisti **NEUROLOGI** alaturi de medici psihiatri si eventual medicii specialisti de geriatrie-gerontologie (cum de altfel in mod corect era prevazut in actele legislative de pana acum).**

Alaturat, in anexa 2 va atasam si protocolul de diagnostic si tratament al dementelor propus de catre Societatea de Neurologie din Romania, care este in accord cu Ghidurile corespunzatoare din Romania, Uniunea Europeana si America de Nord.

2. Pentru medicamentul **CLOPIDOGREL (compensat 50%, pozitia 177 din lista B)** nu sunt prevazute indicatiile corecte (conform ghidului Societatii Europene de Boli Cerebro-vasculare 2008, Ghidului AHA/AAN 2008, agreate si de Societatea Romana de Stroke (AVC) si Societatea de Neurologie din Romania) si anume :
 - Pacienti care fac o recidiva de AVC ischemic sau AIT, fiind deja sub tratament cu aspirina;
 - Pacienti cu AVC ischemic/AIT in antecedente care au avut si un sindrom coronarian acut in ultimul an
 - Pacienti cu AVC ischemic/AIT care concomitent au cel putin si boala coronariana documentata clinic si/sau boala arteriala periferica documentata clinic – situatie in care tratamentul cu Clopidogrel este indicat de prima intentie indiferent daca pacientul era sau nu cu tratament cu aspirina;
 - Pacienti cu stenoza carotidiana semnificativa cu embolii multiple (obiectivate clinic si/sau prin examen Doppler) preinterventional sau daca o procedura interventionala nu este posibil de efectuat;
 - Pacientii cu alergii/intoleranta la aspirina (singura indicatie mentionata explicit pentru acest medicament in lista);

Va solicitam ca aceste indicatii sa apara atat in lista de medicamente cat si in protocolul aferent medicamentului Clopidogrel (B0091).

3. Pentru combinatia **DIPYRIDAMOLUM + ACIDUM ACETYLSALICYLICUM** (pozitia 178 in lista) apare o indicatie contradictorie medical (cod restrictie 1720) in care acest medicament (**care contine aspirina**) este indicat la pacientii “ la care terapia cu doze reduse de aspirina prezinta un risc major (inacceptabil) de sangerare gastro-intestinala”! ceea ce daca s-ar respecta ar creste si mai mult riscul “ inacceptabil “ de sangerare gastro-intestinala ! **Din aceste considerente va rugam sa eliminati din lista aceasta indicatie.**
4. In lista C1 - G12 care cuprinde medicamentele necesare in boala Parkinson in mod corect este prevazut in pozitia 471 medicamentul **CLOZAPINUM** care are indicatie de clasa I A pentru tulburarile psihotice din boala Parkinson , dar in protocolul aferent acestui medicament nu sunt mentionati si **medicii neurologi (singurii competenti in a diagnostica si trata boala Parkinson)** ca avand dreptul sa prescrie acest medicament (evident numai pentru indicatia in tulburarile psihotice din boala Parkinson , si nu in alte boli psihiatrice). Va rugam sa faceti aceasta mentiune in protocolul mentionat.
5. Desi in lista de medicamente compensate 100% exista in mod firesc prevazuta si BOALA PARKINSON cu medicamentele aferente, din documentul care contine ghidurile terapeutice, in mod surprizator **lipseste PROTOCOLUL TERAPEUTIC pentru BOALA PARKINSON**, pe care vi-l inaintam direct si Dvs. (v. anexa 2), desi el a fost trimis inca din luna mai Comisiei de Neurologie a MS.
6. In sublista C2 – IV P4 privind Programul National de Boli Neurologice – Subprogramul de tratament al Sclerozei Multiple, desi in protocolul aferent (L002G) s-au respectat indicatiile corecte ale medicamentelor utilizate, acestea nu se regasesc in totalitate si in mentiunile din lista, si anume :
 - indicatia in sindromul clinic izolat pentru Avonex si Betaferon;
 - indicatia pentru Betaferon la pacientii cu S.M. forma secundar progresiva cu un scor EDSS mai mic sau egal cu 6,5 (la initierea tratamentului);
 - indicatia pentru Rebif la pacientii cu S.M. forme progresive care fac recaderi;

7. Desi in protocoalele terapeutice (pag.232/413) in mod corect apare indicatia **IMUNOGLOBULINELOR UMANE NORMALE PENTRU ADMINISTRARE INTRAVASCULARA** in unele afectiuni neurologice in ambulatoriu (neuropatii imunologice cronice, miopatii inflamatorii cronice si miastenia gravis rapid progresiva) aceste indicatii nu se regasesc si in lista de medicamente aprobate pentru gratuitate, motiv pentru care va solicitam **corectarea acestei omisiuni.**
8. Desi **protocolul de tratament al epilepsiei** promovat in prezentul document legislativ respecta correct indicatiile terapeutice in raport cu ghidurile terapeutice actuale, pentru medicamentul **LEVETIRACETAM** restrictiile prevazute in lista de medicamente vin in contradictie cu indicatiile acestuia, care practic acopera toate formele de epilepsie atat in terapie monodrog sau in asociere cu alt medicamente, avand indicatii de linia I sau II (v. protocolul publicat in documentul legislativ actual publicat de MS, la care facem referire).

11. 08. 2008

Prof. Dr. OVIDIU BAJENARU
Presedintele Societatii de Neurologie din Romania
Presedintele Comisiei de Neurologie a C.M.R.

ANEXA 1.

SOCIETATEA DE NEUROLOGIE
DIN ROMANIA

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT
IN BOALA PARKINSON

Acest protocol se bazeaza pe Ghidul de diagnostic si tratament in boala Parkinson al Societatii de Neurologie din Romania, publicat in anul 2005 si aprobat de Colegiul Medicilor din Romania si pe Ghidul de diagnostic si tratament al Federatiei Societatilor de Neurologie din Europa publicat in anul 2006.

DIAGNOSTICUL de boala Parkinson se bazeaza pe evidentierea clinica a tabloului motor de **PARKINSONISM** asociat sau nu si cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferential cu alta afectiuni care pot avea un tablou clinic asemanator (v. Ghidul de diagnostic si tratament al SNR).

Alaturi de examenul clinic, **investigatia obligatorie de efectuat de prima linie** este examenul **IRM cerebral**, singurul dintre investigatiile de rutina care poate exclude cele mai multe dintre afectiunile insotite clinic de parkinsonism.

De asemenea examenul **IRM este obligatoriu**, impreuna cu examenul **CT cerebral** la bolnavii care au indicatie de tratament neurochirurgical, pentru stabilirea reperelor topografice necesare programului de **stereotaxie**.

In situatii particulare, in care prin metodologia de mai sus nu se poate stabili cu certitudine diagnosticul de boala Parkinson, se impune examen radio-izotopic cu trasori speciali (DAT-scan) - deocamdata inaccesibil in SUUB.

TRATAMENTUL BOLII PARKINSON (boala degenerativa, evolutiva sub tratamentul actual cunoscut si accesibil) este prin definitie un **tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente** in stadiile mai avansate de evolutie, care necesita de la o etapa la alta reevaluare si individualizare. In conformitate cu ghidurile de tratament internationale, adoptate si de Societatea de Neurologie din Romania in ghidul national de terapie a bolii Parkinson, principiile pe care se realizeaza schemele terapeutice individuale sunt:

1. Boala Parkinson recent diagnosticata si cu debut clinic recent:

A. pacient sub 65 ani:

a. terapie monodrog cu un agonist dopaminergic (PRAMIPEXOL, ROPINIROLE-standard sau cu eliberare prelungita, sau ROTIGOTINA, posibil dar nerecomandabil BROMOCRIPTINA datorita reactiilor adverse) cu titrare progresiva pana la doza terapeutica optima clinic ; PIRIBEDIL-ul, poate fi folosit ca alternativa doar daca pacientul are intoleranta la unul dintre agonistii dopaminergici de mai sus sau daca pacientul are contraindicatii pentru oricare dintre acestia datorita reactiilor adverse sau coexistentei tulburarilor cognitive semnificative.

b. terapie cu levodopa (asociata cu inhibitor de decarboxilaza) - daca situatia socio-profesionala impune o ameliorare motorie rapida care nu permite perioada lunga de titrare a agonistilor dopaminergici;

c. terapie cu rasagiline - poate fi o alternativa corecta, daca una dintre cele de mai sus nu este posibila sau daca exista argumente clinice justificate individual;

d. posibil dar mai putin recomandabil datorita eficacitatii scazute si de scurta durata: alt inhibitor de MAO-B (SELEGILINE) sau anticolinergic central (TRIHEXIFENIDIL sau BIPERIDEN).

B. pacient peste 65 ani: se incepe, de regula direct cu levodopa

NB. Nici una dintre recomandarile de mai sus nu este absolut obligatorie in relatie cu varsta, oricare dintre optiuni fiind corecta daca exista argumente individuale medicale, economice si/ sau sociale si nu exista contraindicatii.

2. Boala Parkinson recent diagnosticata, dar intr-un stadiu avansat de evolutie:

Se incepe tratamentul **direct cu levodopa** (asociata cu inhibitor de decarboxilaza) si se urmeaza treptele descrise mai jos in varianta 3b .

3. Boala Parkinson intr-un stadiu mai avansat, sub tratamentul de mai sus, la care raspunsul terapeutic initial bun devine necorespunzator:

a. tratament cu agonist dopaminergic deja existent: se creste doza de agonist progresiv pana la obtinerea unui raspuns terapeutic optim sau pana la aparitia de reactii secundare semnificative, dar fara a depasi doza maxima admisibila (4,5 mg pt. PRAMIPEXOL , 36 mg pentru ROPINIROLE si respectiv 16 mg pentru ROTIGOTINE);

- daca nu se obtine un raspuns terapeutic optim se asociaza LEVODOPA (+ inhibitor de decarboxilaza) la cele mai mici doze optime;

- daca dupa aceasta asociere raspunsul terapeutic devine suboptimal se asociaza la schema deja existenta inhibitor de COMT (ENTACAPONE) cate 1 cp de 200 mg la fiecare priza de levodopa, ulterior urmand a se ajusta doza de levodopa daca apar diskinezii medicamentoase;

- daca se obtine un raspuns stabil sub asocierea de mai sus, comprimatele de levodopa si de entacapone se pot inlocui cu cate 1 cp de STALEVO (levodopa + carbidopa + entacapone) in doze echivalente de levodopa; pe perioada ajustarii dozelor se vor folosi insa separat comprimate de levodopa si de entacapone

- varianta posibila: asociere de RASAGILINE.

(N.B. ENTACAPONE sau alt I-COMT NU SE ADMINISTREAZA FARA LEVODOPA, deoarece prin ei insisi inhibitorii de COMT nu au actiune antiparkinsoniana, rolul lor fiind acela de a modifica favorabil farmacocinetica levodopei, care este medicamentul activ !)

- daca in oricare dintre etapele de mai sus apar fluctuatii motorii si non-motorii si/ sau diskinezii medicamentoase, se tenteaza reducerea dozei de levodopa sau divizarea ei in mai multe doze (fiecare doza fiind de preferat insotita de 200 mg entacapone) si cresterea dozei sau schimbarea agonistului dopaminergic; este de preferat ca in aceasta situatie sa se asocieze si AMANTADINA (antiparkinsonian moderat dar cu efecte importante de preventie a diskineziilor);

b. tratament cu levodopa deja existent:

- se asociaza ENTACAPONE dupa principiile de la punctul (a);

- daca raspunsul terapeutic devine insuficient, se face asocierea unui agonist dopaminergic, dupa principiile prezentate mai sus, putand a se ajunge in final in acelasi stadiu de asocieri medicamentoase ca la punctul (a);

c. tratament initiat cu rasagiline, selegiline sau anticolinergic, devenit nesatisfacator clinic:

- se asociaza fie un agonist dopaminergic, fie levodopa si se urmeaza treptele descrise mai sus la (a) sau (b);

4. Boala Parkinson in stadiu avansat in care apar fluctuatii motorii si/ sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii:

Se pastreaza asocierea medicamentoasa bazata pe LEVODOPA (+inhibitor de decarboxilaza) + ENTACAPONE + AGONIST DOPAMINERGIC +/- RASAGILINE / SELEGILINE si se tenteaza ajustarea dozelor si ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Daca raspunsul nu este satisfacator, ideal se poate administra pentru o perioada limitata de timp un agonist dopaminergic parenteral- APOMORFINA sau LISURIDE (deocamdata inexistent in tara noastra) dupa care se reia schema terapeutica anterioara.

Daca raspunsul terapeutic nu este satisfacator se face evaluarea posibilitatii unui tratament neurochirurgical intr-o clinica universitara de neurologie.

Tratamentul bolii Parkinson (boala degenerativa, evolutiva sub tratamentul actual cunoscut si accesibil) este prin definitie un **tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente** in stadiile mai avansate de evolutie, care necesita de la o etapa la alta reevaluare si individualizare. In conformitate cu ghidurile de tratament internationale, adoptate si de Societatea de Neurologie din Romania in ghidul national de terapie a bolii Parkinson, principiile pe care se realizeaza schemele terapeutice individuale sunt:

5. Boala Parkinson asociata cu depresie:

- se asociaza fie un antidepresiv triciclic (atentie la contraindicatii!) cu supraveghere cardiologica dat fiind riscul de cardiotoxicitate al acestei clase de antidepresive, fie un SSRI (aceasta din urma asociere este total contraindicata daca pacientul este sub tratament cu un inhibitor de MAO-B, respectiv rasagiline sau selegiline);

- asocierea altor antidepresive se poate face individual in cazuri bine justificate, nefiind inregistrate pentru depressia din boala Parkinson, dar nici contraindicate.

6. Boala Parkinson asociata cu dementa:

- se folosesc inhibitori de colinesteraza, de electie fiind RIVASTIGMINA (v. ghidul si protocolul pentru demente);

7. Boala Parkinson care dezvolta tulburari de intensitate psihotica:

- se foloseste de electie CLOZAPINE (25 - 100 mg/ zi) cu monitorizarea stricta a hemoleucogramei (in caz de tendinta la leucopenie: STOP !); alternativa posibila: QUETIAPINE (25 - 150 mg/ zi).
- alte antipsihotice sunt contraindicate, fie datorita efectelor lor parkinsonizante (chiar pentru unele neuroleptice atipice), fie pentru ca nu exista studii de eficacitate, toleranta si profil de siguranta la pacientii cu parkinsonism.

8. Boala Parkinson insotita de alte complicatii (v. Ghidul SNR).

A. Tratamentul fluctuatiilor din boala Parkinson

a) pentru fenomenul de deteriorare de sfarsit de doza („wearing-off“):

- cresterea frecventei dozelor de levodopa
- utilizarea de preparate de levodopa cu eliberare controlata
- utilizarea agonistilor dopaminergici
- asocierea inhibitorilor de MAO-B
- asocierea inhibitorilor de COMT
- utilizarea apomorfinei
- tratament chirurgical

b) pentru raspunsul de tip „delayed-on/no-on“:

- administrarea medicatiei inainte de masa
- reducerea cantitatii de proteine din alimentatie
- utilizarea de antiacide
- folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa
- utilizarea apomorfinei

c) pentru fenomenele de „off”(motorii si non-motorii):

- cresterea dozelor si frecventei administrarii de levodopa
- administrarea inainte de mese
- folosirea formelor lichide, dispersibile de levodopa
- utilizarea apomorfinei

d) pentru fenomenele de „on-off“:

- folosirea agonistilor dopaminergici
- folosirea medicatiei dopaminergice parenterale (apomorfina) sau a formelor de infuzie continua cu levodopa
(*inexistente deocamdata in Romania*)

e) pentru fenomenul de „freezing” (care nu intotdeauna este determinat de terapia cu levodopa):

- cresterea dozelor de levodopa
- folosirea agonistilor dopaminergici
- folosirea inhibitorilor de MAO-B
- reeducarea functionala a mersului
- tratament chirurgical ?

B. Tratamentul diskineziilor din boala Parkinson

a) pentru diskinezia de varf de doza:

- reducerea fiecarei doze de levodopa
- utilizarea agonistilor dopaminergici
- utilizarea amantadinei
- utilizarea clozapinei

- utilizarea antagonistilor de glutamat (in studii clinice)
- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical

b) pentru diskineziile difazice:

- cresterea fiecarei doze de levodopa
- utilizarea agonistilor dopaminergici
- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical

C. Tratamentul efectelor secundare proprii induse de l-dopa

a) periferice:

greata, varsaturi, anorexie:

- domperidone
- hidroxizin, cyclizine
- ondansetron
- suplimentarea dozelor de carbidopa

(inexistenta in prezent in Romania ca medicament separat de preparatele cu levodopa)

hipotensiune ortostatica:

- midodrine
- suplimentarea clorurii de sodiu in alimentatie
- suplimentarea dozelor de carbidopa

(inexistenta in prezent in Romania ca medicament separat de preparatele cu levodopa)

- utilizarea ciorapilor elastici medicali

b) centrale:

coree, stereotipii:

- reducerea dozelor de levodopa
- reducerea sau excluderea eventualelor anticolinergice
- introducerea amantadinei
- asocierea yohimbinei
- asocierea de antagonisti de glutamat
- tratament chirurgical

distonie *(nu intotdeauna determinata de levodopa, uneori face parte din tabloul bolii insesi):*

- reducerea dozelor de levodopa (daca distonia apare ca manifestare a dikineziei difazice, se creste doza)

- preparate de levodopa cu eliberare controlata
- utilizarea de anticolinergice
- utilizarea de antidepresive triciclice
- utilizarea baclofenului, tizanidinei sau mexiletinei
- utilizarea de agonisti dopaminergici
- litiu (sub controlul riguros al litemiei)

- utilizarea toxinei botulinice
- tratament chirurgical

mioclonusul (nu intotdeauna este determinat de levodopa)

- reducerea dozelor de levodopa
- utilizarea clonazepamului
- utilizarea valproatului

akathisia (nu intotdeauna este determinat de levodopa)

- utilizarea anxioliticelor
- utilizarea propranololului

halucinatiile (determinate de levodopa sau alte medicamente sau stari comorbide)

- reducerea dozelor de levodopa
 - utilizarea clozapinei sau quetiapinei (v. mai sus precautiile !)
- utilizarea ondansetronei

D. TULBURARILE DE SOMN DIN BOALA PARKINSON

- **disomnia parkinsoniana** poate fi partial prevenita prin utilizarea medicatiei antiparkinsoniene

(in particular **l-dopa cu eliberare controlata, l-dopa + I-COMT**
si/ sau **agonisti cu T/2 lung** → **cabergolina, pramipexol**)

- **somnolenta diurna**

(**determinata de modificari patogenice legate de insusi procesul neurodegenerativ, dar si de unele medicamente antiparkinsoniene, sedative si antidepresive**)

* se pot recomanda substante stimulante precum:

- ◆ **suplimentarea de cafeina**
- ◆ **medicamente vigilizante**

- **tulburarea comportamentala a somnului REM (RBD)**

ameliorata prin administrarea inainte de culcare de **clonazepam**
(**0,5-1 mg**)

TRATAMENTUL CHIRURGICAL prin STIMULARE CEREBRALA PROFUNDA (DBS):

Tratamentul chirurgical trebuie rezervat:

- pacienților mai tineri
- cu complicații motorii severe (+ *perioade prelungite de "off"*) care nu mai pot fi controlați satisfactor prin metode farmacologice
- l-dopa responsivi
- care nu prezintă afectare cognitivă și psihologică

- **trebuie efectuat numai în clinici specializate** în care există *echipe medicale complexe* (neurolog, neurochirurg, neurofiziolog, neuroimagist, neuropsiholog, s.a.) cu *experiența atestată* în acest tip de terapie și în care rata de succes este mare și complicațiile sunt reduse.

ANEXA 2.

SOCIETATEA DE NEUROLOGIE DIN ROMANIA

PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN DEMENTE

Protocolul prezent este în acord cu Ghidul de diagnostic și tratament al dementelor elaborat în comun și aprobat de Societatea de Neurologie din România, Asociația Psihiatrilor din România și Societatea de Medicină Legală din România în anul 2007 care își propune ca obiectiv să standardizeze în România diagnosticul și tratamentul celor mai întâlnite forme de demență (boala Alzheimer, demența vasculară și mixtă, demența asociată bolii Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența fronto-temporală) și se bazează pe studii clinice care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi cât și pe ghidurile Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS) și Academiei Americane de Neurologie.

Tabelul 1. Tipuri de demență (clasificare etiologică și evolutivă).

Demențe permanente și progresive	Demențe permanente de obicei neprogresive	Demențe parțial sau complet reversibile
Boala Alzheimer	Demența post-traumatică	Demențele toxice și medicamentoase (alcoolul, monoxid de carbon, plumb, mercur, mangan, pesticide, trihexifenidil, barbiturice, antidepresive triciclice, litiu, digitala, , cocaina, etc.)
Demența vasculară (multiinfarct, infarct strategic, boala Binswanger, CADASIL, etc.)	Demența post-anoxică	Demențele cauzate de infecții (meningite, encefalite, tuberculoză, parazitoze, neuroborelioza)
Demența asociată bolii Parkinson		Hidrocefalia internă normotensivă
Demența cu corpi Lewy		Hematomul subdural
Forme mixte*		Tumorile cerebrale
Boala Huntington		Boala Wilson
Demența fronto-temporală		Afecțiunile metabolice (insuficiență renală cronică, demența de dializă, insuficiență hepatică, hipoglicemia cronică)
Boala Hallervorden-Spatz		Afecțiunile endocrine (hipotiroidia, sindromul Cushing)
Paralizia supranucleară progresivă		Afecțiunile autoimune (LES cu vasculită asociată)
Scleroza multiplă		Afecțiuni carentiale (sindromul Wernicke-Korsakov, pelagra, carența de vitamină B12 și folat)
Complexul SIDA-demență		Sindroame paraneoplazice (encefalita limbică)
Neurosifilisul (Paralizia		

generalizată progresivă)		
Boala Creutzfeldt-Jakob		

* Cea mai frecventă formă mixtă este boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, urmată de asocierea boală Alzheimer cu demența cu corpi Lewy

Pentru practica medicala curenta consideram utila și clasificarea de mai jos care se referă la orientarea diagnosticului, funcție de datele clinice și explorările uzuale obținute la examenul clinic curent la patul bolnavului sau în cabinetul de consultații:

I. Boli în care demența este asociată cu semne clinice și de laborator ale altor afecțiuni medicale:

- A. Infecția HIV / SIDA**
- B. Afecțiuni endocrine: hipotiroidism, sd. Cushing, hipopituitarism**
- C. Carente nutriționale: sd. Wernicke-Korsakov, degenerescența combinată subacută (carenta de vit. B12), pelagra**
- D. Meningoencefalite cronice: paralizia generală progresivă, sifilisul meningo-vascular, criptococoză**
- E. Degenerescența hepato-lenticulară familială (b. Wilson) și dobândită**
- F. Intoxicații cronice (inclusiv statusul după intoxicație cu CO)**
- G. Hipoglicemia sau hipoxia prelungită**
- H. Encefalita limbică paraneoplazică**
- I. Expunerea la metale grele: As, Bi, Au, Mn, Hg**
- J. Demența dialitică (*rara în prezent, datorită evoluției tehnologiilor de dializă*)**

II. Boli în care demența este asociată cu alte semne neurologice, dar fără alte afecțiuni medicale evidente:

- A. Invariabil asociate cu alte semne neurologice:**
 - 1. Boala Huntington**

2. Scleroza multipla, boala Schilder, adreno-leucodistrofia si alte boli inrudite care afecteaza mielina SNC
3. Lipidozele
4. Epilepsia mioclonica
5. B. Creutzfeldt-Jacob (clasica si noua varianta), boala Gerstmann-Strausler-Scheinker (dementele mioclonice, prionice)
6. Degenerescenta cerebro-cerebeloasa
7. Degenerescentele cortico-bazale
8. Dementa cu paraplegie spastica
9. Paralizia supranucleara progresiva (PSP)
10. Boala Parkinson
11. Scleroza laterala amiotrofica si complexul Parkinson-SLA-dementa
12. Alte boli metabolice ereditare rar

B. Adesea asociate cu alte semne neurologice:

1. Infarcte cerebrale multiple (trombotice si/ sau embolice) si
 - b. Binswanger
2. Tumorile (primare/ secundare) sau abcesele cerebrale
3. Leziuni dupa traumatisme cranio-cerebrale (de regula tipuri de leziuni insotite de diferite forme de sangerare cerebrala)
4. Boala difuza cu corpi Lewy
5. Hidrocefaliile comunicante normotensive sau hidrocefaliile obstructive
6. Leucoencefalita multifocala progresiva (LEMP)
7. Boala Marchiafava – Bignami
8. Granulomatozele si vasculitele cerebrale
9. Encefalitele virale

III. Boli in care de obicei dementa este singura manifestare evidenta a unei afectiuni neurologice sau medicale:

- A. Boala Alzheimer
- B. Boala Pick

C. Unele cazuri de SIDA

D. Sindroamele afazice progresive

E. Dementele fronto-temporale si cele „ de lob frontal ”

F. Boli degenerative nespecificate

DIAGNOSTICUL DEMENTEI ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENTELOR

Potrivit consensului internațional curent, criteriile diagnosticului de demență, indiferent de cauza care o produce, sunt (DSM IV – TR):

1. Dezvoltarea mai multor deficite cognitive, dintre care obligatoriu:
 - a. Afectarea memoriei (scăderea capacității de a învăța informații noi sau de a evoca informații învățate anterior)
 - și**
 - b. Cel puțin una dintre următoarele:
 - i. Afazie (tulburare de limbaj)
 - ii. Apraxie (afectarea abilității de a executa activități motorii într-o anumite secvență și care servesc unui scop, în lipsa afectării funcției motorii)
 - iii. Agnozie (incapacitatea de a recunoaște sau identifica obiecte în lipsa afectării funcțiilor senzoriale)
 - iv. Perturbarea funcționării executiv (planificare, organizare, secvențializare, abstractizare).
2. Deficitele cognitive menționate mai sus reprezintă un declin față de nivelul anterior de funcționare și cauzează, fiecare, afectarea semnificativă a funcționării sociale sau ocupaționale
3. Deficitele cognitive menționate mai sus nu apar exclusiv în cursul unui episod de delirium.
4. Criterii de diagnostic specifice se adaugă pentru stabilirea diferitelor etiologii ale demenței.
5. Afectarea memoriei trebuie obligatoriu să fie prezentă însă uneori poate să nu fie simptomul predominant.

6. Pentru a se putea stabili diagnosticul de demență, deliriumul* și orice alt tip de tulburare confuzională trebuie exclusă prin diagnostic diferențial.

* Atragem atenția asupra faptului că delirium-ul și demența sunt două entități clinice complet diferite, care nu trebuie confundate, dar care pot fi adesea și asociate.

Întrucât este important să se facă diagnosticul diferențial al demenței și de a încadra tulburările cognitive în categoriile diagnostice corespunzătoare, deși nu este obiectivul principal al ghidului de față, se recomandă folosirea diagnosticului de **tulburare cognitivă ușoară** conform criteriilor Petersen, și anume:

- I. Acuze ale bolnavului legate de alterarea memoriei.
- II. Activități zilnice normale, fără afectarea activității sociale sau profesionale.
- III. Funcție cognitivă în general normală.
- IV. Scăderea obiectivă a performanțelor mnestice caracteristice vârstei bolnavului (evidențiată prin teste neuropsihologice).
- V. Absența demenței.

Diagnosticul diferențial al demențelor se bazează pe examenul clinic și pe investigații suplimentare.

Stabilirea diagnosticului pozitiv și inițierea tratamentului trebuie să fie făcută de către un medic specialist cu capacitate de expertiză în diagnostic (medici neurologi, psihiatri, psihogeratri).

Funcție de taloul clinic dominant, de faza evolutiva si de specialitatea medicului curant
examinările se pot face într-o ordine diferită, dar în final evaluarea diagnostică a unui pacient cu sindrom demențial trebuie sa cuprindă:

1. **Istoricul și anamneza** (grad de recomandare de nivel A).
2. **Examinarea cognitivă clinică și a stării de sănătate mintală** care trebuie să cuprindă examinarea atenției și a capacității de concentrare, evaluarea capacității de orientare, a memoriei de scurtă și lungă durată, a praxiei, limbajului și funcțiilor de execuție.

3. **Examenul clinic general** este obligatoriu, poate pune în evidență semne care să orienteze către diagnosticul unei afecțiuni generale care se însoțește de demență (de exemplu o tumoră malignă, o afecțiune metabolică, SIDA, hipotiroidism, anemie severă, etc.).
4. **Examenul neurologic** este obligatoriu, poate decela semne neurologice specifice care să orienteze diagnosticul către boli neurologice primare care se asociază cu demență (de exemplu boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jacob). De asemenea, examenul neurologic este foarte important pentru a deosebi o demență de tip Alzheimer de o demență vasculară.
5. **Examenul psihiatric poate** depista tulburări non cognitive: simptome psihiatrice și de comportament adeseori prezente din primele stadii evolutive, incluzând depresia și fenomene psihotice, stări confuzionale, episoade obsesive, anxietate, iritabilitate, dezinhibiție, agitație, în scopul asigurării unui management optim al bolii.

Examenul neuropsihologic, trebuie să facă parte din examinare în mod obligatoriu în cazurile de demență ușoară sau probabilă, cu aplicarea de teste pentru aprecierea deficitului cognitiv ca și scale specifice pentru evaluarea depresiei. Dintre aceste teste, este recomandabil să se efectueze MMSE (Mini Mental State Examination) ca și testul de desenare a ceasului de către medicul care stabilește diagnosticul.

6. **Analize de laborator**, și anume obligatoriu cele uzuale, cum sunt hemoleucogramă, uree, creatinină, VSH, glicemie, transaminaze; se recomandă de asemenea , efectuarea ionogramei și investigarea funcției tiroidiene (TSH). **Examenul lichidului cefalorahidian** (biochimic și al celularității) este indicat în cazuri selecționate de diagnostic diferențial.
7. **Investigațiile neuroimagistice trebuie sa faca parte dintr-un diagnostic complet fiind util în special pentru excluderea altor patologii cerebrale și pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului de demență. Ar fi de dorit efectuarea cel puțin a unei tomografii computerizate cerebrale fără contrast (grad de recomandare de nivel A). În cazuri selecționate poate fi necesară rezonanța magnetică cerebrală (grad de recomandare de nivel A), sau examinări imagistice cu contrast.**
8. **Examenul electroencefalografic (EEG)** poate fi necesar uneori, în cazuri selecționate, aducând informații necesare diagnosticului etiologic al demenței (spre exemplu în suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob sau de encefalite). Examenul EEG are un grad de recomandare de nivel B.

9. **Biopsia cerebrală** poate fi necesară numai în cazuri rare, selecționate cu mare grijă, în care diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit prin alte proceduri.

Pentru diagnosticul bolii Alzheimer trebuie folosite fie criteriile **DSM-IV-TR** fie criteriile **NINCDS-ADRDA** (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and related Disorders Association). Pentru diagnosticul demenței vasculare trebuie folosite **scala ischemică Hachinski** sau **criteriile NINDS-AIRENS** (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences). Pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy se recomandă folosirea **criteriilor McKeith**. Pentru diagnosticul demenței fronto-temporale se recomandă folosirea **criteriilor grupurilor din Lund și Manchester**. Toate criteriile de diagnostic se referă la demențe „probabile” întrucât diagnosticul de certitudine pentru demențe rămâne neuropatologic.

TRATAMENTUL DEMENȚELOR

1. Terapia medicamentoasă a simptomelor cognitive

Boala Alzheimer

Numai specialiștii cu expertiză diagnostică pot iniția tratamentul medicamentos – psihiatri, neurologi, psihogeriatrici. Tratamentul specific al bolii Alzheimer trebuie inițiat odată cu diagnosticarea cazului. Acesta se va stabili în funcție de stadiul evolutiv al bolii:

a) Boala Alzheimer – forme ușoară (scor MMSE 20-26):

- **Inhibitorii de colinesteraze** reprezintă medicația de primă alegere – unul dintre următorii:
 - i. **Donepezil** – doză zilnică 5-10 mg
 - ii. **Rivastigmină** – doza zilnică 6-12 mg
 - iii. **Galantamină** – doza zilnică 16-24 mg

Luând în considerare beneficiile terapeutice și profilurile de siguranță, toți cei trei inhibitori de colinesteraze enumerați beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru tratamentul bolii Alzheimer recent diagnosticate.

În stadiile incipiente în care inhibitorul de colinesterază nu este tolerat poate fi recomandată memantina.

- b) Formele medii de boală Alzheimer (scor MMSE 10–14) ar trebui tratate cu o combinație de **inhibitor de acetilcolinesterază** și/ sau **memantina** (doză zilnică 10-20 mg). Tratamentul cu memantină și respectiv cu memantină și inhibitor de colinesteraze beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele medii de boală Alzheimer.
- c) Pentru pacienții care evoluează de la forma ușoară la cea moderată (scor MMSE 14-20) **se poate adăuga memantina la tratamentul cu inhibitori de acetil colinesterază**, mai ales atunci când boala are o evoluție rapid progresivă.
- d) Boala Alzheimer – forme grave (scor MMSE 3-10):
- **Memantina** reprezintă medicația de primă alegere (doză zilnică 10-20 mg).
 - **Donepezilul** reprezintă medicația de a doua alegere, în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.
 - Pentru formele grave de boală Alzheimer (scor MMSE 5-10), terapia combinată cu memantină și inhibitor de colinesteraze este recomandată în cazul în care răspunsul clinic la memantină nu este satisfăcător. Atât memantina cât și asocierea de memantină cu donepezil beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele grave de boală Alzheimer.
 - Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung. Se recomandă continuarea tratamentului în stadiile severe de demență doar dacă medicul specialist, în colaborare cu medicul de familie și cu familia, observă menținerea unui beneficiu. Când pacienții în stadii terminale de demență și-au pierdut funcționalitatea aproape total și nu mai prezintă nici o îmbunătățire funcțională sau cognitivă în urma tratamentului, medicul specialist poate decide oprirea tratamentului.
 - Trebuie evitate întreruperile terapiei; tratamentul pentru demență trebuie continuat în timpul unor boli acute sau în timpul unor spitalizări. Dacă este absolut necesară întreruperea tratamentului se recomandă reînceperea lui în cel mai scurt timp. Deși medicamentele pentru demență sunt în general bine tolerate de pacienții cu comorbiditate somatică, se vor face modificările necesare la pacienții cu boli hepatice sau renale.

- În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea unui preparat cu altul din aceeași clasă
- În cazul scăderii scorului MMSE sub 10, tratamentul cu inhibitor de colinesterază nu trebuie întrerupt.

e) Boala Alzheimer – alte medicamente antidementiale care se pot administra:

- **Cerebrolysin** – poate fi utilizat în forme ușoare sau medii de boală, în monoterapie dacă medicația de primă și a doua alegere nu poate fi utilizată din cauza efectelor adverse sau în asociere dacă nu se obține un răspuns clinic satisfăcător cu medicația de primă sau a doua alegere. Mai multe studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au demonstrat eficiența Cerebrolysinului în boala Alzheimer ușoară și moderată prin ameliorarea tulburării cognitive și impresiei clinice globale, după 6 luni de administrare în doză de 10 ml/zi.
- **Extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb761** (și nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conțin și componente chimice ce pot determina uneori reacții adverse semnificative sau interacțiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) – poate fi utilizat în formele ușoare de boală, dacă s-au încercat diferiți inhibitori de colinesterază fără răspuns clinic satisfăcător, ca medicație de a doua alegere și în formele medii de boală, ca medicație de a treia alegere. Studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au arătat că extractul standardizat de Ginkgo biloba Egb761 este eficient în ameliorarea simptomelor cognitive în boala Alzheimer ușoară și moderată. În plus, pe baza studiilor clinice populationale recente se recomandă acest medicament și în **tratamentul tulburării cognitive ușoare/ moderate (MCI)**.
- **Tratamentul factorilor de risc** – se recomandă tratamentul factorilor de risc vasculari la pacienții cu boală Alzheimer sau cu boală Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară (antiagregant, antihipertensive, statine,etc.).
- Pacienții diagnosticați recent trebuie evaluați după 2 luni pentru a se determina tolerabilitatea și apoi monitorizați la cel puțin 6 luni. Evaluările ulterioare sunt necesare pentru a monitoriza efectele cognitive, funcționale și comportamentale (incluzând stabilizarea sau încetinirea evoluției), eventualele efecte adverse sau comorbidități somatice, psihice, neurologice.

Demențele vasculare

- a) Se recomandă tratamentul de **prevenție secundară** a accidentelor vasculare cerebrale de toate tipurile, pentru a limita deteriorarea cognitivă în continuare a acestor pacienți (antiagregante, statine, antihipertensive, etc.).
- b) **Inhibitorii de colinesteraze**. Pentru pacienții cu demențe vasculare pot fi folosiți donepezilul (5-10 mg doză zilnică), rivastigmina (6-12 mg doză zilnică) sau galantamina (16-24 mg doză zilnică). Aceștia vor fi asociați tratamentului de prevenție secundară. Donepezilul beneficiază de cele mai multe studii, cu un grad de recomandare de nivel B pentru demența vasculară ușoară sau moderată.
- c) Pentru **boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară** se recomandă folosirea galantaminei (16-24 mg doză zilnică), conform unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat. Va fi asociată tratamentului de prevenție secundară.
- d) **Memantina** (10-20 mg doză zilnică) se recomandă ca medicație de a doua alegere în demențele vasculare, asociată tratamentului de prevenție secundară. Două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au demonstrat că memantina ameliorează tulburarea cognitivă și tulburarea de comportament a pacienților cu demență vasculară.
- e) **Extractul standardizat de Ginkgo biloba** Egb761 (și nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conțin și componente chimice ce pot determina uneori reacții adverse semnificative sau interacțiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) poate fi recomandat în asociere cu terapia de prevenție secundară, ca medicație de a treia alegere, atunci când inhibitorii de colinesteraze și memantina nu au fost eficace sau au generat efecte adverse .

Alfa-sinucleinopatiile (demența cu corpi Lewy și demența asociată bolii Parkinson)

- a) **Rivastigmina** (doză zilnică de 6-12 mg) este medicația de primă alegere. Rivastigmina beneficiază de grad de recomandare de nivel A pentru demența din alfa-sinucleinopatii.

b) **Donepezilul** (doză zilnică de 5-10 mg) poate fi recomandat ca medicație de a doua alegere, atunci când rivastigmina nu este eficace sau produce efecte adverse. Donepezilul beneficiază de un grad de recomandare de nivel B pentru demența asociată bolii Parkinson.

Demența fronto-temporală

- a) Inhibitorii de colinesteraze **nu și-au dovedit eficiența** în demența fronto-temporală (grad de recomandare de nivel C pentru ineficacitate).
- b) Antidepresivele, în special **inhibitorii de recaptare a serotoninei**, pot fi recomandați în demența fronto-temporală, deși nu sunt suficiente studii care să stabilească un grad de recomandare.

Demențe de alte etiologii

În funcție de etiologie, se recomandă terapie specifică (spre exemplu compensarea funcției tiroidiene în hipotiroidii, administrarea de vitamină B12 în deficitul de vitamină B12, tratament chelator de cupru în boala Wilson, tratament antibiotic în sifilis, etc.).

Toate medicamentele menționate în prezentul protocol pot fi prescrise în regim compensat doar de către medicii specialiști / primari în specialitățile: NEUROLOGIE, PSIHIATRIE și GERIATRIE-GERONTOLOGIE.