

EFECTELE TRATAMENTULUI CU TRIHEXIFENIDIL ASUPRA FUNCȚIEI COGNITIVE LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON: ARTICOL DE SINTEZĂ

¹Lilian POPIL, ²Olga GAVRILIUC, ²Lilia ROTARU, ¹Mihail GAVRILIUC

¹Catedra Neurologie,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²Laboratorul științific de neurologie funcțională,

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat.

Deși încă nu există medicamente pentru tratamentul definitiv al bolii Parkinson, sunt disponibile o serie de grupuri medicamentoase pentru tratamentul simptomatic al patologiei date. Unele dintre cele mai vechi utilizate sunt anticolinergicele, cel popular fiind Trihexifenidilul, care posedă un efect colinolitic central utilizat pentru ameliorarea simptomelor motorii, în special a tremorului. Studiile recente evidențiază că în boala Parkinson, în afară de degenerarea neuronilor dopaminergici, are loc degenerarea sistemelor neuronale colinergice, serotonergice, noradrenergice și glutamatergice. Acetilcolina este un neurotransmițător major în creier și deficitul colinergic apar în timpul progresiei bolii Alzheimer, ceea ce duce la o disfuncție cognitivă majoră. În boala Parkinson, un anumit grad de afectare cognitivă asociată cu deficitul colinergic este prezent încă din primele stadii ale bolii, iar după 10 ani de urmărire aproximativ 60% dintre pacienți sunt diagnosticați cu demență. Respectiv, utilizarea medicamentelor anticolinergice în boala Parkinson rămâne o temă de discuție controversată. Deși este eficient pentru anumite simptome, acesta poate cauza reacții adverse cauzate de inhibarea sistemului colinergic, în special tulburări cognitive demență și agravarea tulburărilor de mers și echilibru, dar și un risc relativ necunoscut, riscul de dependență de lungă durată la preparat.

Cuvinte-cheie: Boala Parkinson, trihexifenidil, sistem colinergic, tulburări cognitive.

Summary. Effects of trihexyphenidil treatment on cognitive function in patients with Parkinson's disease: review article.

Although there are still no drugs for the definitive treatment of Parkinson's disease, a number of drug groups are available for the symptomatic treatment of the given pathology. Some of the oldest used are anticholinergics, the most popular being Trihexyphenidil, which has a central cholinolytic effect used to relieve motor symptoms, especially tremor. Recent studies show that in Parkinson's disease, in addition to the degeneration of dopaminergic neurons, there is the degeneration of cholinergic, serotonergic, nor-adrenergic and glutamatergic neural systems. Acetylcholine is a major neurotransmitter in the brain and cholinergic deficits occur during the progression of Alzheimer's disease, leading to major cognitive dysfunction. In Parkinson's disease, a certain degree of cognitive impairment associated with cholinergic defi-

ciency is present from the early stages of the disease and after 10 years of follow-up approximately 60% of patients were diagnosed with dementia. Respectively, the use of anticholinergic drugs in Parkinson's disease remains a matter of debate. Although it is effective for certain symptoms, it can cause side effects caused by inhibition of the cholinergic system, especially cognitive impairment and dementia, but also a relatively unknown risk, the risk of long-term drug dependence.

Key-words: Parkinson's disease, trihexyphenidyl, cholinergic system, cognitive impairment.

Резюме. Влияние лечения тригексифенидом на когнитивные функции у пациентов с болезнью Паркинсона: обзорная статья.

Хотя до сих пор нет лекарств для окончательного лечения болезни Паркинсона, существует ряд групп лекарств для симптоматического лечения данной патологии. Некоторые из старейших используемых - холинолитики, наиболее популярным из которых является тригексифенидил, обладающий центральным холинолитическим действием, используемый для облегчения двигательных симптомов, особенно тремора. Недавние исследования показывают, что при болезни Паркинсона, помимо дегенерации дофаминергических нейронов, наблюдается дегенерация холинергической, серотонинергической, нора-дренажной и глутаматергической нейронных систем. Ацетилхолин является основным нейромедиатором в головном мозге, и холинергический дефицит возникает во время прогрессирования болезни Альцгеймера, что приводит к серьезной когнитивной дисфункции. При болезни Паркинсона определенная степень когнитивных нарушений, связанных с холинергической недостаточностью, присутствует на ранних стадиях болезни, и после 10 лет наблюдения примерно у 60% пациентов диагностируется деменция. Соответственно, применение антихолинергических препаратов при болезни Паркинсона остается спорной темой обсуждения. Хотя он эффективен при определенных симптомах, он может вызывать побочные эффекты, вызванные угнетением холинергической системы, особенно когнитивные нарушения и деменцию, но также относительно неизвестный риск, риск долгосрочной зависимости от препарата.

Ключевые слова: Болезнь Паркинсона, тригексифенидил, холинергическая система, когнитивные нарушения.

Introducere

Boala Parkinson reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii neurodegenerative, care 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 [1]. Simptomele sale clinice principale sunt bradikinezia, rigiditatea și tremorul. De asemenea, pacienții prezintă frecvent simptome non-motorii, precum tulburări cognitive, tulburări de dispoziție și de somn, anosmie, disautonomie, halucinații și altele.

Degenerarea progresivă a neuronilor dopaminergici în substanța nigra pars compacta este cunoscută a fi caracteristica neuropatologică majoră a bolii Parkinson. Administrarea medicamentelor de substituție dopaminergică, în special a levodopei, la pacienții parkinsonieni este considerată cel mai eficient tratament simptomatic în ultimii 50 de ani. Totuși, există multe caracteristici ale bolii care nu răspund la levodopa, cum ar fi simptomele axiale, deficiența cognitivă sau demența, ceea ce indică implicarea altor sisteme de neuro-transmițător; în acest context, dovezi recente sugerează că degenerarea neuronilor adrenergici, serotonergici, glutamatergici și colinergici, de asemenea joacă un rol important [2]

Un rol important în fiziopatologia și mecanismele biocelulare a bolii Parkinson revine deficitului colinergic care devine evident mai târziu în cursul bolii decât deficitul dopaminergic. Neuronii colinergici,

care sunt distribuiți difuz în tot parenchimul cerebral, joacă un rol important în numeroase procese cerebrale, inclusiv funcțiile cognitive. Receptori M1 se găsesc nu doar pe membrana neuronilor dar și pe membranele celulelor microgliale. Blocarea receptorilor de tip M1 s-a dovedit a fi responsabilă de inducerea neuroinflamației ca urmare a trecerii în fenotipul proinflamator al microgliei. Astfel, regiunile creierului în care se găsesc receptori M1 în abundență sunt predispușe la neuroinflamație și inițierea unui proces neurodegenerativ datorită activării microgliei.

Un studiu care a investigat prin imagistică funcțională căile colinergice și dopaminergice a demonstrat că pacienții cu boala Parkinson care nu aveau demență, prezentau o disfuncție colinergică moderată, iar subiecții cu demență asociată bolii Parkinson prezentau un deficit colinergic sever în diferite regiuni corticale. Aproximativ 36% de pacienți prezintă demență la 4 ani de urmărire, și 83% la 20 de ani de urmărire, care se presupune a fi datorată deficitului colinergic. Astfel apare o problemă relevantă, pacienții cu boala Parkinson au deficit colinergic iar medicii administrează trihexifenidil (THP) pentru tratamentul simptomelor motorii care și mai mult ar putea agrava acest deficit.

THP este înregistrat în Republica Moldova sub denumirea comercială de Ciclodol și reprezintă un colino-blocant cu acțiune centrală selectiv pe receptorii muscarinici de tip M1 la nivelul ganglionilor bazali ceea ce duce la scăderea excitabilității putamenului și nucleului caudat ca urmare a deficitului de

dopamină din substanța neagră care modulează gradul de excitabilitate a acestor structuri [3]. Respectiv are loc o creștere progresivă a descărcărilor de impulsuri nervoase în aria motorie principală, mecanism considerat responsabil pentru declanșarea tremorului. Cu toate acestea, receptori muscarinici M1 se găsesc nu doar la nivelul ganglionilor bazali dar și la nivelul cortexului prefrontal, amigdală și hipocamp, iar administrarea THP induce un deficit colinergic și la nivelul acestor structuri care sînt răspunzătoare de o serie de funcții cerebrale superioare, inclusiv și funcțiile cognitive. În afară de acesta există studii care raportează abuz medicamentos cu dependență de lungă durată cauzată de administrarea orală a trihexifenidilului [4]. Din propria experiență putem confirma că pacienții care administrează THP o perioadă de lungă durată, la intenția de anularea a acestuia, prezintă simptome de sevraj. În țările dezvoltate, acest preparat este administrat foarte rar, și doar pentru pacienții tineri, fără deficit cognitiv, la care simptomul principal este tremorul levodopa-neresponsiv [5]. La noi în țară, și în alte câteva țări post-sovietice și africane, acest preparat este utilizat pe scară largă, în primul rând pentru că este unul dintre 2 preparate anti-parkinsoniene asigurate de stat. În acest articol ne propunem studierea minuțioasă a literaturii cu privire la efectele tratamentului cu THP asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson, în încercarea de a determina relația risc-beneficiu pentru utilizarea acestuia.

Materiale și metode

Am realizat o sinteză de literatură pentru cercetarea și evaluarea efectului utilizării THP asupra funcției cognitive la pacienții cu boala Parkinson. Următoarele cuvinte au fost utilizate pentru căutarea surselor electronice: *cholinergic system*, *Parkinson's disease*, *anticholinergic*, *trihexiphenidil*, *cognitive impairment*, *dementia* în motoare de căutare precum PubMed, Medline și Google Scholar. De asemenea, a fost studiate ghidurile și protocoale naționale și internaționale referitoare la tratamentul BP.

Rezultate și discuții

Contribuția neuronilor colinergici în fiziopatologia bolii Parkinson (BP) și de ce se utilizează anticolinergicele în BP. Importanța majoră a neuronilor dopaminergici în BP a fost stabilită încă în secolul XX, când printr-o serie de cercetări experimentale a fost stabilită o depleție majoră a neuronilor dopaminergici în corpul striat. Astfel terapia de substituție cu levodopa ulterior a fost introdusă pentru tratarea simptomelor BP. Cu toate acestea, tratamentul cu agenți anticolinergici a fost utilizat încă din secolul XIX. Deși avea eficacitate scăzută, Beladona a fost

mult timp prescrisă ca singurul tratament simptomatic pentru boala Parkinson. Ulterior a fost stabilit că pentru ameliorarea tremorului și a simptomelor motorii a bolii Parkinson sunt necesare 2 căi, sau creșterea extracelulară a nivelului de dopamină sau antagonizarea receptorilor colinergici muscarinici [6]. Aceasta a condus spre ideea unei existențe de balanță dopamino-colinergică care se antagonizează la nivelul corpului striat. Dacă facem referință la sistemul colinergic, putem menționa că neuronii colinergici constituie 1-2% din volumul corpului striat, care sunt grupați formând grupul neuronilor TAN (Tonically Active Neurons) care primesc inervație dopaminergică din substanța neagră cu efect inhibitor. Proiecțiile neuronilor colinergici sunt pe grupul neuronilor PAN (Phasically Active Neurons) care descarcă GABA cu efect inhibitor asupra globului palid, componentă importantă a circuitului ganglionilor bazali care răspunde de mișcare. Respectiv, se observă o relație strânsă între neuronii dopaminergici din substanța neagră și neuronii colinergici din corpul striat (TAN). Astfel aceste 2 grupuri neuronale manifestă un efect antagonist unul față de altul astfel menținând homeostazia circuitelor impulsurilor nervoase pe calea ganglionilor bazali răspunzători de mișcare și tonusul muscular. Respectiv, la administrarea colinoblocantelor are loc scăderea descărcării impulsurilor nervoase spre neuronii PAN. Acest lucru duce la scăderea descărcării GABA care are efect inhibitor asupra globului palid intern și în rezultat scade efectul inhibitor asupra lui. Ulterior globul palid intern devine excitat și descarcă GABA pe neuronii talamusului iar aceasta duce la inhibiția sa care în rezultat nu mai transmite impulsuri în cortex motor determinând ameliorarea tremorului. Astfel administrarea colinoblocantelor inhibă calea directă a ganglionilor bazali și în rezultat avem o ameliorare simptomatică a tremorului [7]. Totuși, această perspectivă clasică a fost contestată recent într-un studiu, care raportează că acești doi neurotransmițători ar putea de asemenea să lucreze în concordanță unul cu celălalt pentru a crea modele de activitate în striat, cu un rol crucial pentru controlul mișcării [8].

Mecanisme presupuse pentru demență în boala Parkinson. Majoritatea pacienților cu BP dezvoltă după o perioadă tulburări cognitive care evoluează spre demență asociată cu mortalitate și morbiditate crescută, astfel că la 10 ani de urmărire aproximativ 60% dintre pacienți sunt diagnosticați cu demență iar la 20 de ani peste 83% [9]. Unul dintre mecanismele principale reprezintă degenerarea difuză a neuronilor colinergici la nivel cortical, inclusiv afectarea sem-

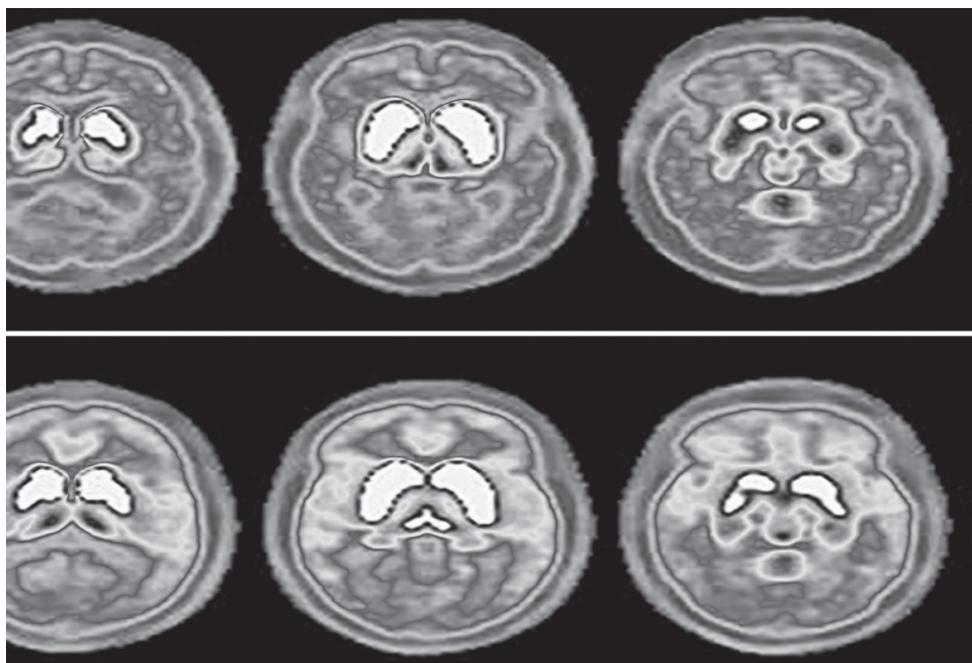


Figura 1. Imagine PET-CT comparativă a distribuției neuronilor colinergici la individ sănătos și pacient care suferă de boala Parkinson.

nificativă a cortexului prefrontal, nucleu pedunculo-pontin și nucleu bazal a lui Meynert.

În figura 1 este reprezentată o imagine PET-CT care arată imagine comparativă a distribuției neuronilor colinergici la individ sănătos și individ care suferă de boala Parkinson. Pentru a efectua o astfel de investigație este necesar de a utiliza radiotrasori cu afinitate pentru acetil-colinesterază, un indicator al distribuției și funcționării sistemului colinergic. Pentru aceasta se utilizează $[^{11}\text{C}]$ methyl-4- piperidyl-acetat ($[^{11}\text{C}]$ MP4A). Astfel observăm că densitatea neuronilor colinergici la pacienții cu BP este redusă practic în toate zonele de distribuție. Totuși, trebuie menționat faptul că degenerarea neuronilor colinergici este doar unul dintre mecanismele tulburărilor cognitive. Implicarea în procesul degenerativ a nucleului bazal a lui Meynert (NBM) reprezintă un mecanism nu mai puțin important. Este bine cunoscut că neuronii colinergici din componența NBM au proiecții pe astfel de structuri precum cortex prefrontal (cu funcții importante precum memorie operativă, logica, atenția, planificarea mișcărilor, luarea deciziilor și calcul), amigdală și hipocamp (cu funcții importante în reacții emoționale, comportament, starea de frică, sexualitate, memorie explicită, memorie spațială și focusarea atenției). Deoarece NBM se descarcă în aceste structuri putem cert afirma că NBM este implicat în coordonarea activității cerebrale superioare, funcțiilor instinctuale și coordonarea funcției motorii [10–12].

Reversibilitatea efectului colinoblocant al THP. Într-un studiu 2 grupuri de șobolani injectați

intraperitoneal cu THP (0,3 mg/kg și 1 mg/kg), iar al treilea grup cu soluție salină timp de 6 luni. În decurs de 6 luni au fost folosite testul Morris de navigare pe apă pentru evaluarea evoluției funcțiilor cognitive în dinamică. Ulterior au fost sacrificați și supuși analizelor citogenetice, imunohistochimice și microscopiei cu fluorescență pentru a fi depistate eventuale modificări organice în creierul șobolanilor sub acțiunea THP. ¹Primul test cărora au fost supuși șobolanii a fost testul Morris de navigare pe apă. Acest test constă în plasarea șobolanului într-un bazin circular cu apă, unde este necesar dintr-un anumit punct de pornire să găsească o platformă de salvare localizată în bazinul circular. În cadrul acestui test există posibilitatea de a măsura mulți parametri, inclusiv timpul, viteza de înot, traiectoria de mișcare și distanța total parcursă. De asemenea poate fi utilizată metoda prin care de fiecare dată platforma de salvare este deplasată, ceea ce poate ajuta la evaluarea flexibilității cognitive. S-a observat că cu cât doza THP administrată este mai mare cu atât latența de găsire a platformei de salvare este mai mare. Cu toate acestea începând cu luna a 4-a rezultatele erau similare. Din aceste considerente pot fi făcute 2 concluzii: sau efectul THP este reversibil sau THP accelerează apariția declinului cognitiv care în mod normal apare odată cu înaintarea în vârstă. ¹De asemenea la microscopia fluorescență au fost depistate la nivelul cortexului prefrontal focare de activare microglială de tip M1 și prezența celulelor imune tip CD68 ceea ce relevă un proces inflamator, presupus sub acțiunea THP. Activarea celulelor

microgliale joacă un rol important în homeostazia țesutului nervos, având funcția de fagocitoză a micro-organismelor, resturilor de celule neuronale, eliminarea sinapselor nefuncționale și remodelare mielinică. Odată activate aceste celule pot declanșa neuroinflamație și în rezultat duce la procese de necroză și apoptoză celulară care vizează atât neuronii cât și celulele gliale implicate în focar. Activarea microglii tip CD68 este un indicator specific de prezență a fagocitozei în țesuturile nervoase. Receptorul CD68 are rolul de promovare a fagocitozei și eliminării resturilor celulare din țesut prin activarea și recrutarea macrofagilor din patul vascular. Aceste procese probabil ar fi o explicație a pierderii de celule neuronale în cortexul prefrontal și hipocamp ceea ce duce la diminuarea funcțiilor structurilor date și afectarea proceselor cerebrale superioare. În afară de aceasta, analiza citogenetică a arătat un nivel crescut de expresie a genei Complexului Major de Histocompatibilitate clasa I (MHC clasa I) în microglia localizată la nivel cortical și hipocamp al șobolanilor cărora au fost administrați THP. MHC clasa I care are o presupusă relaționare cu patogenia bolii Alzheimer. Aceasta reprezintă o genă care are funcția de a expresa receptori specifici de recunoaștere a celulei de către limfocitele T citotoxice pentru a fi supuse apoptozei în caz că celula a fost lezată, infectată, afectată de o substanță toxică sau medicament. Odată expresat receptorul MHC pe membrana celulară, limfocitul T-citotoxic recunoaște celula, se atașează de receptorul dat prin receptorul TCR (T-citotoxic receptor) și eliberează în celulă factori proapoptotici (perforine, granzime) care duc la moartea programată a celulei. Analizând acest fapt putem exprima că există o dovadă în plus că THP la șobolani induce procese de neuroinflamație și neurodegenerare, pierdere progresivă de celule cu afectarea organică a creierului și în rezultat afectarea funcțională [13].

În cadrul altui studiu comparativ, efectele THP au fost comparate cu alte medicamente anticolinergice precum propiverina utilizat în tratamentul patologiilor vezicii urinare (vezica suprareactivă) dar care are efecte anticolinergice mult mai reduse la nivel central, s-a observat diferențe semnificative în schimbările morfologice și funcționale survenite la nivelul creierului șobolanilor. În cadrul experimentului a fost supusă analizei taupatia care se dezvoltă în urma efectului anticolinergic central al medicamentelor fiind un alt indicator al prezenței unui proces neurodegenerativ asociat cu boala Alzheimer și demența. Trei grupuri de șobolani au fost supuși în decurs de 10 luni la tratamente cu THP, propiverina (PP) și soluție salină. Ulterior fiind supuși sacrificării, au fost observate diferențe semnificative între cele trei grupuri:

proporția neuronilor *tau*-pozitivi este ușor crescută la șoarecii tratați cu PP, semnificativ crescută la șoarecii tratați cu THP și practic neidentificabilă în cazul secțiunilor la șoarecii tratați cu soluție salină, fiind un indicator al prezenței unui proces degenerativ. Deoarece un număr mai mare de neuroni au fost pozitivi în cazul administrării de THP și PP, a apărut interesul pentru o analiză a proporției de proteina *tau*-solubilă și insolubilă. Menționăm ca solubilitatea *tau* este dependentă de gradul de fosforilare. *Tau*-fosforilată este insolubilă, astfel clearance-ul proteinei din celulă nu poate fi realizat, determinând acumularea sa. Gradul solubilității comparativ la cele trei grupuri a fost diferit, respectând următoarea ordine nTC>PP>TP. În particular observăm la analiza Western-Blot o bandă care a fost intens fosforilată și în rezultat căpătând afinitate pentru AT8, care este mult mai evidentă la șoarecii tratați cu THP și parțial la cei tratați cu PP.³

Folosind tehnica Western-Blot există posibilitate de apreciere a activității anumitor proteine specifice implicate în taupatia THP indusă, dar și activitatea kinazelor implicate în fosforilarea proteinei *tau* (**GSK3β, CDK5 și MAPKs**):

a. GSK3β (Glycogen Synthase Kinase 3 Beta) reprezintă o proteină specifică care acționează în calitate de reglator negativ al homeostaziei glucozei în celulele nervoase, prin fosforilarea și inactivarea glicogen sintazei. Este implicat în metabolismul energetic, neuroinflamație, activarea apoptozei neuronale. Disfuncția acestei proteine este asociată cu boala Alzheimer și BP.

b. CDK5 (Cyclin Dependent Kinase 5) reprezintă o proteină care are funcția de fosforilare a proteinelor care sînt implicate în organizarea citoscheletului, exocitoză, endocitoză, plasticitate neuronală și sinaptogenază. De asemenea este implicată în fosforilarea și taupatia asociată bolii Alzheimer.

c. MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases) familie de proteine multifuncționale care sunt implicate în procese de transmisie interneurală, metabolismul celular, și apoptoză. Activarea acestor proteine este strâns asociată cu activarea genelor p53, NF-Kβ, JNK care determină atât apoptoza cât și activarea microglială implicată în neurodegenerare.⁴

Respectiv formele activate de CDK5 și MAPKs sunt crescute și forma inactivă de GSK3β este scăzută în celulele creierului șoarecilor tratați cu THP, astfel putem concluziona că THP activează *tau*-kinazele în celulele creierului șoarecilor, care determină atât apoptoza cât și activarea microglială implicată în neurodegenerare [14].

Există foarte puține studii clinice care abordează tema reversibilității funcțiilor cognitive la pacienți cu administrare cronică de THP. Un studiu de caz vechi dar impresionant, a unui pacient care a utilizat 23 de

ani THP pentru parkinsonism (de la 18 până la 54 de ani), doza fiind crescută gradual pe parcursul anilor, ajungând până la 20 mg/zi, care prezenta deficit cognitiv semnificativ, a arătat restabilirea aproape completă a funcţiilor cognitive la stoparea administrării acestuia. Totuşi nu există studii mai mari şi cu pacienţi mai vârstnici.

Contribuţia colinergică la alte simptome, precum mersul, echilibrul şi căderile în BP. Unul dintre semnele specifice a pacienţilor parkinsonieni reprezintă tulburările de mers şi echilibru. Unul dintre mecanismele presupuse ale acestor manifestări a fost strâns corelată cu deficitul colinergic, mecanism presupus datorită îmbunătăţirii stării mersului şi a echilibrului la administrarea de rivastigmină. Astfel, răspunsul pozitiv la rivastigmină sugerează importanţa sistemului colinergic în fiziopatologia tulburărilor de mers. De asemenea a fost demonstrat că mersul este controlat de circuite complexe la nivel de cortex pre-frontal şi nucleele bazale frontale, zone sever afectate de deficit colinergic. Astfel a fost demonstrat că mersul şi echilibrul necesită a fi coordonate cu ajutorul funcţiei cognitive în special atenţia, care la rândul său este afectată de deficitul colinergic la nivelul cortexului pre-frontal şi nucleele bazale frontale. Un alt presupus mecanism este afectarea nucleului pedunculo-pontin care reprezintă un important centru de conexiune între cortex şi cerebel astfel avînd un rol semnificativ în coordonarea intenţiei de mişcare în raport cu poziţia corpului în spaţiu [15]. Astfel, putem intui că tulburările de mers şi echilibru ar putea fi intensificate de utilizarea THP.

Dependenţa şi abuzul de THP. THP este cunoscut drept un medicament care cauzează dependenţă şi abuz medicamentos. Acestea sînt datorate efectului hipnotic, anxiolitic, euforic şi halucinogen. De asemenea pentru THP este caracteristic efectul rebound manifestat prin anxietate, tahicardie, hipotensiune ortostatică. Astfel acest medicament cauzează atît dependenţă psihologică cît şi dependenţă fizică. Recent în Franţa a fost realizat un studiu în cadrul Centrului de prevenţie şi tratament al adicţiei (noiembrie 2016) în care au fost incluşi 69 de participanţi (67 de bărbaţi şi 2 femei) cu vârsta medie de 36 de ani, toţi 69 de pacienţi sufereau de dependenţă de THP dintre care 4 sufereau de patologii psihiatrice, iar majoritatea sufereau de co-adicţie cu alte substanţe printre care tutun, benzodiazepne, alcool şi cannabis. Doza medie de consum pe zi a fost stabilită de 15 mg pe zi (de cîteva ori mai mare decît doza maxim admisibilă pe zi). Cauzele de consum adictiv au fost divizate în 4 categorii majore: sedare, anxioliză, psiho-stimulare şi potenţarea efectului altor substanţe. De asemenea majoritatea pacienţilor sufereau de probleme sociale

(şomaj, singurătate, deces a unei persoane apropiate). Astfel a fost realizat profilul unei persoane care suferă de adicţie la THP care este un pacient tânăr, cu istoric de abuz de substanţe şi integrare slabă în societate [4].

Concluzii

Observaţiile clinice anterioare cu utilizarea medicamentelor anticolinergice, care au fost primul tratament simptomatic al pacienţilor cu BP înainte de descoperirea levodopei, au dus la ipoteza că atât sistemele de semnalizare colinergică cît şi dopaminergică trebuie să fie în echilibru pentru a permite striatului să funcţioneze normal pentru a controla mişcarea. Astfel, se consideră că în BP, medicamentele anticolinergice reduc tonusul colinergic striatal crescut cauzat de pierderea dopaminei şi astfel, parţial, restabilesc echilibrul dintre aceste două sisteme de semnalizare. Într-adevăr, s-a raportat de mult timp că dopamina şi acetilcolina exercită efecte opuse asupra circuitelor striatale. Cu toate acestea, dacă şi cum modul în care perturbarea colinergică contribuie la simptomele motorii şi non-motorii rămîne o întrebare deschisă. Majoritatea pacienţilor cu BP la un stadiu al bolii prezintă deficit cognitiv, cauzat de degenerarea difuză a neuronilor colinergici. Rezultatele cercetărilor experimentale pe şoareci demonstrează cu certitudine că la administrarea THP de lungă durată există posibilitatea unor schimbări colinoblocante ireversibile în creier. Rezultatele demonstrează atît schimbări funcţionale cît şi organice asociate cu procese specifice precum este activarea microgliană, neuroinflamaţie, neurodegenerare şi glioza. Trebuie menţionat faptul că administrarea comparativă a propiverinei care are acţiune la nivel central mai puţin pronunţată a demonstrat un efect negativ funcţional, biochimic şi organic mai slab decît THP, ceea ce demonstrează că activitatea anticolinergică este direct proporţională cu gradul de demenţă şi declin cognitiv. Astfel, administrarea THP de lungă durată accentuează declinul cognitiv. În afară de aceasta, tot mai multe studii demonstrează agravarea tulburărilor de mers şi echilibru la pacienţii cu deficit colinergic. În ghidurile internaţionale se recomandă utilizarea THP doar la persoane tinere, fără tulburări cognitive, care au un risc scăzut de dezvoltare a demenţei. Totuşi pacienţii tineri au un risc mai mare de a dezvolta abuz medicamentos cu THP. Astfel, concluzionăm că nu există studii clare cu privire la vârsta pacienţilor care ar beneficia şi care este doza de THP care nu cauzează efecte ireversibile şi ar fi utilă pentru tratamentul simptomelor motorii ale BP. Deoarece THP este pe larg utilizat în Republica Moldova, este necesar un studiu comparativ larg, aceasta

reprezentând și o problemă importantă de sănătate publică, luând în considerare dependența și abuzul medicamentos cauzat de utilizarea cronică THP.

Bibliografie

1. W. Poewe, K. Seppi, C.M. Tanner, G.M. Halliday, P. Brundin, J. Volkman, A.E. Schrag, A.E. Lang, Parkinson disease, *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3 (2017) 1–21. doi:10.1038/nrdp.2017.13.
2. S. Rodolfo, Incidence and pathology of synucleinopathies and tauopathies related to parkinsonism, *JAMA Neurol.* 23 (2008) 1–7. doi:0.1001/jamaneurol.2013.114.
3. P.C. instituțional INN, Boala parkinson diagnostic și tratament, (2018).
4. R. Torrents, J.F. Ferré, A. Konareff, P. Hemery, K. Sherwin, C. Lassalle, N. Simon, S. Scerra, Misuse of Trihexyphenidyl (Artane) on Réunion Island, 38 (2018) 2016–2019. doi:10.1097/JCP.0000000000000882.
5. R.M.A. de Bie, C.E. Clarke, A.J. Espay, S.H. Fox, A.E. Lang, Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how, *Lancet Neurol.* 4422 (2020). doi:10.1016/s1474-4422(20)30036-3.
6. S. Ztaou, M. Amalric, *Neurochemistry International Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson ' s disease*, *Neurochem. Int.* 126 (2019) 1–10. doi:10.1016/j.neuint.2019.02.019.
7. M. Deffains, T. Hebrew, *Basal Ganglia : Acetylcholine Interactions and Behavior* q, Elsevier, 2017. doi:10.1016/B978-0-12-809324-5.02520-7.
8. A. Tanimura, T. Pancani, S.A.O. Lim, C. Tubert, E. Alexandra, W. Shen, D.J. Surmeier, Striatal cholinergic interneurons and Parkinson's disease, (n.d.) 0–3. doi:10.1111/ijlh.12426.
9. S.N. Gomperts, *Lewy Body Dementias : Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia*, (2016) 435–463.
10. S. Sasikumar, A.P. Strafella, L. Tan, A.P. Strafella, *Imaging Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson ' s Disease*, 11 (2020) 1–8. doi:10.3389/fneur.2020.00047.
11. R. Hilker, A. V Thomas, J.C. Klein, R. Hilker, A. V Thomas, J.C. Klein, S. Weisenbach, E. Kalbe, L. Burghaus, and dopaminergic pathways *Dementia in Parkinson disease Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways*, (2005). doi:10.1212/01.wnl.0000191154.78131.f6.
12. C.H. Williams-gray, J.R. Evans, A. Goris, T. Foltynie, M. Ban, T.W. Robbins, C. Brayne, B.S. Kolachana, D.R. Weinberger, S.J. Sawcer, R.A. Barker, The distinct cognitive syndromes of Parkinson ' s disease : 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort, (2009) 2958–2969. doi:10.1093/brain/awp245.
13. Y. Huang, Z. Zhao, X. Wei, Y. Zheng, J. Yu, J. Zheng, L. Wang, Long-term trihexyphenidyl exposure alters neuroimmune response and inflammation in aging rat : relevance to age and Alzheimer ' s disease, *J. Neuroinflammation.* (2016) 1–16. doi:10.1186/s12974-016-0640-5.
14. Y. Yoshiyama, A. Kojima, K. Itoh, T. Uchiyama, K. Arai, *Neurobiology of Disease Anticholinergics boost the pathological process of neurodegeneration with increased in fl ammation in a tauopathy mouse model*, *Neurobiol. Dis.* 45 (2012) 329–336. doi:10.1016/j.nbd.2011.08.017.
15. R. Morris, D.N. Martini, T. Madhyastha, V.E. Kelly, T.J. Grabowski, J. Nutt, F. Horak, *Parkinsonism and Related Disorders Overview of the cholinergic contribution to gait , balance and falls in Parkinson ' s disease*, *Park. Relat. Disord.* 63 (2019) 20–30. doi:10.1016/j.parkrel-dis.2019.02.017.