

KOMORBIDITA PRI PARKINSONOVEJ CHOROBE

doc. MUDr. Ján Benetin, PhD.

II. neurologická klinika LF UK a FNsP, Bratislava

U pacientov s Parkinsonovou chorobou (PCH) je viacero faktorov, ktoré môžu vplyvať na komorbiditu. Niekedy nie je jednoznačne možné odlíšiť či k novým príznakom alebo ochoreniu viedla samotná progresia ochorenia, vplyv antiparkinsonskej liečby, alebo náhodná koincidencia iného ochorenia. Zväčša sa na ťažkostiach pacienta podieľajú všetky tieto vplyvy. V článku sa popisujú najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou a ťažkosti, ktoré môžu výraznejšie ovplyvňovať kvalitu života a možnosti liečby týchto pacientov.

Kľúčové slová: Parkinsonova choroba, komorbidita, cerebrovaskulárne ochorenia, psychiatrické ochorenia, traumy.

Pod komorbiditou sa rozumie prítomnosť jedného, alebo viacerých iných ochorení popri základnom ochorení (4). U pacientov s Parkinsonovou chorobou (PCH) je viacero faktorov, ktoré môžu vplyvať na komorbiditu. V popredí klinického obrazu je postihnutie motorického systému so základnou štvoricou príznakov (rigidita, akinéza, pokojový tras, posturálna instabilita). Základný chorobný proces (neurodegenerácia s predlekčným postihnutím dopaminergných neurónov) však spôsobuje patologické zmeny aj v iných oblastiach nervového systému a vedie napríklad k poruchám autonómneho nervového systému, alebo kognitívnym a behaviorálnym poruchám. Chronická dlhodobá liečba pacientov s Parkinsonovou chorobou predovšetkým preparátmi obsahujúcimi levodopu vedie tiež k modifikácii priebehu ochorenia a k vzniku nových chorobných príznakov, ktoré sú priamo viazané k tejto liečbe (12, 13, 14).

Parkinsonova choroba (PCH) je ochorenie vyššieho veku a tak pacienti s PCH často majú aj iné ochorenia, ktoré sú bežné u staršej populácii. Vzájomný vzťah všetkých faktorov vplyvajúcich na komorbiditu môže byť veľmi komplikovaný. Niekedy nie je jednoznačne možné rozlíšiť, či k novým príznakom alebo ochoreniu viedla samotná progresia ochorenia, vplyv antiparkinsonskej liečby, alebo náhodná koincidencia iného ochorenia. Zväčša sa na ťažkostiach pacienta podieľajú všetky vplyvy. Preto je tiež náročné o niektorých ťažkostiach pacienta povedať, či ide o komorbiditu alebo ich môžeme zaradiť do širšieho spektra problémov spojených s vlastným ochorením.

Tabuľka 1 ukazuje výskyt komorbídnych ochorení uvádzaných pacientmi s a bez PCH, evidovanými v **US veteran health administration** (3). Parkinsonova choroba môže tiež obmedzovať výber farmakoterapie u komorbídnych ochorení, pretože niektoré lieky sú u PCH kontraindikované, alebo môžu nepriaznivo ovplyvniť už existujúce ťažkosti. Tabuľka 2 uvádza kontraindikované a rizikové lieky pre pacientov s PCH. V článku sa pokúsime popísať

najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia u pacientov s idiopatickou Parkinsonovou chorobou a ťažkosti, ktoré môžu výraznejšie ovplyvňovať kvalitu života pacienta alebo limitovať výber a intenzitu antiparkinsonskej liečby.

Cerebrovaskulárne a kardiovaskulárne ochorenia

Vzťah medzi Parkinsonovou chorobou a cerebrovaskulárnymi a kardiovaskulárnymi ochoreniami nie je jasný. Viaceré publikované údaje sú vo vzájomnom protiklade. Korten a i. našli nižší výskyt akútnych cievnych príhod u pacientov s PCH v porovnaní s ostatnou populáciou (relatívne riziko 0,27) (7). Uvažujú, že nedostatok dopamínu môže chrániť mozog pred ischemickým poškodením mozgu redukovaním exitotoxického efektu. Retrospektívna štúdia Levina a i. však neukázala protektívny efekt PCH na mozgovú ischémiu (8). Na druhej strane iné štúdie zase ukázali vyšší výskyt cerebrovasku-

lárnych (5) aj kardiovaskulárnych (14) príhod u pacientov s PCH. Jellinger na veľkej skupine pacientov (617 pacientov s PCH a 535 vekovo primeraných kontrol) autopsky ukázal, že výskyt cerebrovaskulárnych lézií sa medzi oboma skupinami zásadne nelíši (6). Taktiež ukázal, že stupeň kognitívneho deficitu u pacientov s PCH nebol závislý na koexistujúcich vaskulárnych zmenách. Ukazuje sa ale jednoznačne, že koexistencia vaskulárneho ochorenia zväčšuje ťažkosti a zhoršuje priebeh Parkinsonovej choroby (11). Nie je tiež jednoznačne objasnený možný vplyv antiparkinsonskej liečby na riziko vaskulárnych príhod. Vie sa, že levodopa zásahom do metabolismu homocysteínu zvyšuje jeho hladinu v krvi a inhibitory catechol-o-methyl transferázy (COMT) tento vplyv redukujú (13). Homocystein je známy rizikový faktor vaskulárnej patológie.

Je známe, že okrem koexistencie vaskulárnych zmien v mozgu a neurodegenerá-

Tabuľka 1. Komorbidita uvádzaná pacientmi evidovanými v US veteran health administration s a bez Parkinsonovej choroby (3)

ochorenia	percentuálny výskyt u veteránov s PCH	percentuálny výskyt u veteránov bez PCH
artritída	58,01	50,1
hypertenzia	52,96	49,57
vertebrogénne ochorenia	42,87	39,86
depresia	42,8	29,4
benígna hyperplázia prostaty	35,64	23,15
koronárne ochorenie	25,05	18,55
infarkt myokardu	20,01	15,36
NCMP	19,39	8,65
rakovina	14,66	10,83
priemerný počet chronických ochorení	4,03	3,19

Tabuľka 2. Kontraindikované a rizikové lieky pre pacientov s Parkinsonovou chorobou

klasické neuroleptiká	Halopertidol, Thioridazin, Melleril, Orap, Moditen, Largactil, Plegomasin, Tisercin, Prochlorperazin
lieky proti nevoľnosti	Cerucal, Degan, Paspertin, Torecan.
lieky používané na zlepšenie prekrvenia mozgu	Stugeron, Cinabene, Arlevert, Sibelium
lieky na zníženie krvného tlaku	Aldomet, Dopagen, Dopegyt, Diuretiká, blokátory kalciových kanálov
lieky používané pri benígnej hyperplázii prostaty	α 1 sympatikolytiká Cardura, Omnic
iné lieky	Contemmol, Phenergan, Prothasin

cie v dôsledku Parkinsonovej choroby môže vzniknúť parkinsonský syndróm aj na podklade vaskulárnej patológie. Príčinou môže byť ateroskleróza postihujúca mozgové cievy, ale aj amyloidná kongofilná angiopatia. V tomto prípade však nejde o komorbiditu pri Parkinsonovej chorobe a terapia ochorenia sa zameriava predovšetkým na vaskulárnu príčinu ochorenia.

Arteriálna hypertenzia

Niektorí pacienti s PCH, ktorí sú liečení levodopou mávajú občas prechodne zvýšený krvný tlak. Zvýšenie TK sa vyskytuje zväčša počas off stavov a vysvetľuje sa mechanizmom rebound fenoménu pri poklese centrálnaj aj periférnej hladiny dopamínu. Tieto stavy zvýšeného TK trvajú krátko a významnejšie neohrozujú pacienta. Nevyžadujú antihypertenzívnu liečbu, ktorá naopak môže zvýrazniť ortostatickú hypotenzia. Niekedy pomáha úprava antiparkinsonskej liečby s dosiahnutím kontinuálnejšej hladiny dopamínu.

V prípade súčasnej koexistencie PCH s arteriálnou hypertenziou, musí neurológ a kardiológ úzko spolupracovať, pretože niek-

toré antihypertenzíva môžu zhoršiť príznaky Parkinsonovej choroby. Neprimeraná antihypertenzívna liečba môže tiež zvýrazniť ortostatické ťažkosti.

Ortostatická hypotenzia

Ortostatická hypotenzia je definovaná ako 30% pokles systolického tlaku alebo 20% pokles stredného tlaku krvi pri zmene polohy z ležiacej do postoja. Ortostatická hypotenzia môže byť asymptomatická, ale pri nižších hodnotách krvného tlaku zväčša vedie k známym ťažkostiam ako sú prechodná neistota postoja, závrat, bolesti hlavy, pocit spomaleného myslenia, niekedy až synkopa.

U pacientov s PCH je ortostatická hypotenzia spôsobená vlastným ochorením, ktoré postihuje aj autonómny nervový systém, ale môže byť potenciovaná alebo manifestovaná aj antiparkinsonskou medikáciou (agonisti dopamínových receptorov, levodopa), prípadne inou medikáciou podávanou na komorbídne ochorenie (antihypertenzíva, α_1 sympatikolytika). Ovplyvnenie ortostatických ťažkostí predstavuje neľahký terapeutický problém. V prvom rade je potrebné skontrolovať a ak je možné aj

vysadiť všetky lieky, ktoré môžu potenciovat ťažkosti. Ďalším krokom je príjem zvýšeného množstva tekutín aj s dostatkom solí (minerálky s vyšším obsahom soli), prípadne mineralokortikoidy (fludrocortison). Poslednou možnosťou sú lieky zvyšujúce krvný tlak. Zväčša však nie sú vhodné k chronickej liečbe. Najvhodnejší sa javí α_1 agonista midodrin v úvodnej dávke 2,5 mg 2–3× denne so zvyšovaním podľa efektu do dávky až 30 mg denne.

Psychiatrické ochorenia

Psychiatrická komorbidita je veľmi častá hlavne v pokročilejších štádiách Parkinsonovej choroby. Súvisí priamo s poruchami rôznych transmittorových systémov, ktoré sú súčasťou zmien vznikajúcich v mozgu pri Parkinsonovej chorobe. Časť ťažkostí môže byť spôsobená aj priamou reakciou na obtiaže spojené s ochorením, alebo môžu byť vyvolané či potenciované farmakoterapiou. Parkinsonova choroba tiež významne obmedzuje možnosti farmakoterapie náhodne koexistujúceho psychiatrického ochorenia.

Tak ako sa v posledných rokoch darí lepšie terapeuticky zvládať motorické ťažkosti spojené s PCH, do popredia záujmu sa do-

stávají stále viac psychiatrické problémy. Sú závažným limitujúcim faktorom zlepšovania kvality života pacientov s PCH. Z praktického hľadiska je dobre rozdeliť psychiatrickú komorbiditu na poruchy nálad, úzkostné poruchy, kognitívne poruchy a psychotické stavy.

Poruchy nálad sú časté už v počiatočných štádiách Parkinsonovej choroby. Nuti a i. (2004) našli u pacientov bez fluktuácií veľkú depresiu v 21,1% prípadov (u kontroly 3,3%), dysthímiu u 18,8% (vs. 4,4%), panickú poruchu u 30% pacientov (vs. 5,5%). U ostatných anxiózných porúch sa nenašiel rozdiel medzi pacientmi a kontrolnou skupinou. Autori nezistili koreláciu medzi žiadnym z demografických, klinických a farmakologických ukazovateľov a prevalenciou sledovaných porúch. Usudzujú preto, že tieto poruchy majú pravdepodobne rovnaký neurobiologický substrát ako PCH. Pri ovplyvnení depresívnych porúch u Parkinsonovej choroby sú v súčasnosti odporúčané najmä inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Perspektívne sa javia aj novšie antidepresíva ovplyvňujúce viaceré mediátorové systémy, ale ich efekt nebol zatiaľ dostatočne overený.

James Parkinson pri popise „shaking palsy“ predpokladal, že pri ochorení nedochádza k poruchám vnímania a intelektu a že ochorenie nezasahuje „encephalon“. Dnes sa ukazuje, že tento predpoklad nebol správny. Už v počiatočných štádiách sa dajú u pacientov s PCH zistiť ľahké kognitívne poruchy, hlavne v oblasti exekutívnych funkcií. V 20–40% prípadov tieto poruchy postupne progredujú až do obrazu demencie. Demencia u PCH je spojená predovšetkým s poruchou exekutívnych funkcií (schopnosť plánovať, organizovať a regulovať cieľavedomé správanie). Prítomná býva aj porucha pozornosti a koncentrácie, znížené psychomotorické tempo a ťažkosti pri presúvaní pozornosti na nové stimuly. Typická je fluktuácia kognitívneho deficitu. Príčinou je zrejme degenerácia v nucleus basalis Maynerti s následnou deficienciou jeho ascendentných projekcií. Cholinergný deficit je u parkinsonskej demencie ešte väčší ako u demencie Alzheimerovho typu (12). S tým zrejme súvisí aj dobrý efekt inhibítorov acetylcholinesterázy. V rozsiahlej kontrolovanej štúdii bol dokázaný efekt **rivastigminu** (2). Pozitívne skúsenosti overené na menších súboroch sú aj s ostatnými liekmi tejto skupiny.

Porucha kognitívnych funkcií je rizikovým faktorom vzniku psychotickych symptomatológií, predovšetkým halucinácií. U idiopatickej Parkinsonovej choroby sa tieto ťažkosti vyskytujú v pokročilom štádiu ochorenia a často sú viazané na antiparkinsonskú terapiu. Nástup ťažkostí býva postupný, spočiatku býva pacient k halucináciám kritický, niekedy o nich ani nehovorí. Postupne však táto symptoma-

tológia môže progredovať a výrazne limitovať možnosti farmakoterapie. Pri objavení sa halucinácií je potrebné upraviť antiparkinsonskú terapiu a skontrolovať aj ostatnú medikamentózu liečbu pacienta. Antiparkinsonská liečba sa vysadzuje alebo znižuje v poradí: anticholinergiká, amantadin, agonisti dopamínových receptorov, COMT inhibítory. Ak nepomáha úprava antiparkinsonskej liečby a psychotická symptomatológia sa zhoršuje a výraznejšie ovplyvňuje kvalitu života pacientovi alebo jeho opatrovateľom je indikovaná liečba atypickými neuroleptikami. Najlepšie preskúmaný a z hľadiska PCH najbezpečnejší je **clozapin**. Avšak vhodný sa zdá byť aj **quetiapin**, ale je menej preskúmaný z hľadiska vplyvu na parkinsonské príznaky. **Olazepin** a **risperidon** môžu zhoršiť príznaky Parkinsonovej choroby. Podrobnejšie údaje o kognitívnych poruchách u Parkinsonovej choroby môže čitateľ nájsť v peknom prehľadnom článku I. Rektorovej v Neurologii pre prax 1/2004 (13).

Trauma

Martignoni a i. (9) sledovali príčiny hospitalizácie pacientov s Parkinsonovou chorobou a ochorenia, ktoré sa u týchto pacientov objavili počas plánovanej hospitalizácie. Najčastejšou komorbídnou akútnou príhodou boli traumy (30,5%), vznikajúce zväčša v dôsledku pádov. Traumatická komorbídita priamo súvisí s posturálnou instabilitou, ktorá patrí

medzi kardinálne príznaky PCH. Závažnosť pádov výstižne charakterizuje Bloemov model „bludného kruhu“ (1). Spúšťačom bludného kruhu sú začínajúce poruchy chôdze. Tieto vyúsťujú do prvých pádov, pri ktorých často vznikajú zlomeniny, zranenia mäkkých tkanív a vyvíja sa strach z pádov. Postupne dochádza k imobilizácii pacienta, ktorý, vzhľadom na obmedzenie lokomócie, na jednej strane znižuje absolútny počet ďalších pádov, na druhej strane však zhoršuje osteoporózu, svalovú slabosť a sociálne izoluje pacienta. Následne dochádza k progresívnej redukcii kvality života pacienta, zvyšujú sa náklady na ošetrovateľskú starostlivosť a liečbu komplikácií pádov. Zvyšuje sa aj morbidita a mortalita. Hlavným problémom porúch postoja je to, že sa len málo, ak vôbec, dajú ovplyvniť farmakoterapiou. Preto je potrebné včas rozpoznať ohrozených pacientov a pokúsiť sa vhodnou edukáciou, nácvikom kompenzačných techník a rehabilitačnou liečbou znížiť riziko pádov.

Komorbidita výrazne ovplyvňuje zdravotný stav a kvalitu života pacienta s Parkinsonovou chorobou a zvyšuje náklady na zdravotnícku a ošetrovateľskú starostlivosť. Môže tiež obmedzovať výber farmakoterapie a limitovať rehabilitačnú a ošetrovateľskú starostlivosť. Pri včasnom rozpoznaní rizík, ktoré sú spojené s progresiou Parkinsonovej choroby a komorbídnymi ochoreniami je niekedy možné im predchádzať, alebo zmierniť ich následky.

Literatúra

1. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2001; 248: 950–958.
2. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9; 351 (24): 2509–2518.
3. Gage H, Hendricks A, Zhang S, Kazis L. The relative health related quality of life of veterans with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 163–169.
4. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Saturiano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661–674.
5. Horner S, Niederkorn K, Ni XS, Fischer R, Fazekas F, Schmidt R, Duft M, Augustin M, Homann N, Ott E. Evaluation of vascular risk factors in patients with Parkinson syndrome. *Nervenarzt*. 1997 dec; 68 (12): 967–971.
6. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta Neuropathol (Berl)*. Epub 2003 Feb 19, 105 (5): 415–419.
7. Korten A, Lodder J, Vreeling F, Boreas A, van Raak L, Kessels F. Related Articles, Stroke and idiopathic Parkinson's disease: does a shortage of dopamine offer protection against stroke? *Mov Disord*. 2001 Jan; 16 (1): 119–123.
8. Levine RL, Jones JC, Bee N. Stroke and Parkinson's disease. *Stroke*. 1992 Jun; 23 (6): 839–842.
9. Martignoni E, Godi L, Citterio A, Zangaglia R, Riboldazzi G, Calandrella D, Pacchetti C, Nappi G; Parkinson's Disease Comorbidity Study Group. Comorbid disorders and hospitalisation in Parkinson's disease: a prospective study. *Neurol Sci*. 2004 Jun; 25 (2): 66–71.
10. Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, Rossi C, Logi C, Dell'Osso L, Bonuccelli U. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2004 May; 11 (5): 315–20.
11. Papapetropoulos S, Ellul J, Argiriou AA, Talelli P, Chroni E, Papetropoulos T. The effect of vascular disease on late onset Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2004 Apr; 11 (4): 231–235.
12. Rektor I, Rektorová I. Parkinsonova nemoc a príbuzná onemocnenia v praxi. *Triton* 1999, 152 s.
13. Rektorová I. Kognitívni a behaviorálni poruchy u demencie pri Parkinsonovej nemoci a u demencie s Lewyho telísky. *Neurologia pre prax*. 1/2004: 25–28.
14. Růžicka E, Roth J, Kaňovský P. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Praha, Galén 2001. 293 s.
15. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*. 2000 Jan 25; 54 (2): 407–411.
16. Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicova L, Gmitterova K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 11 (2005): 253–256.
17. Zesiewicz TA, Strom JA, Borenstein AR, Hauser RA, Cimino CR, Fontanet HL, Cintron GB, Staffetti JF, Dunne PB, Sullivan KL. Heart failure in Parkinson's disease: analysis of the United States medicare current beneficiary survey. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Oct; 10 (7): 417–420.