

Je třeba léčit demenci u Parkinsonovy nemoci?

Ne

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D.

Neurologická klinika, FN a LF UP v Olomouci

Úvod

Porucha kognitivních funkcí se poměrně často objevuje u Parkinsonovy nemoci již v jejích časných stádiích. Dokonce až v 78,2 % případů je pak přítomna v pozdních fázích nemoci (Aarsland, 2003). Někdy kognitivní potíže mohou progredovat až do obrazu demence. Typické je postižení exekutivních funkcí, porucha pozornosti a vizuopaciálních funkcí a porucha verbální fluence. Časté jsou pak doprovodné symptomy demence jako apatie, deprese, desiluze nebo halucinace, nejčastěji vizuální. Demence snižuje významně kvalitu života, přináší s sebou významná sociální omezení a v neposlední řadě významně zkracuje délku života.

Na základě výše uvedených faktů je více než zřejmé, že je absolutně nepřipustné opomíjet její léčbu! Autor následujícího textu si nevytyčil cíl vést přímo kacířské myšlenky a vytvořit text, který by nedoporučoval léčit pacienty. Následující text není ani komplexním přehledem o poznatcích na poli kognitivních poruch a Parkinsonovy nemoci. Jedná se spíše o výčet negativ, který by měl vést k zamyšlení, zda je naše poznání patofyziologie a léčby demence u Parkinsonovy nemoci dostatečné a opravňuje nás k tvrzení, že léčíme pacienty správně.

Patofyziologie demence u Parkinsonovy nemoci (PDD)

Z hlediska patofyziologie se pravděpodobně jedná o komplexní neurodegenerativní proces, do jisté míry korelující s tzv. Braakovým stagingem (Braak, 2005). Na základě jiných patofyziologických studií je však míra demence u pacientů s Parkinsonovou nemocí spíše v ko-

relaci s mírou zastoupení Lewyho tělísek. Jedná se o typ neurodegenerace s převažujícím postižením alfa-synukleinu, tedy o tzv. synukleinopatii. Klinicky se tento neurodegenerativní děj manifestuje komplexem motorických symptomů, nazývaných parkinsonský syndrom, a kognitivním deficitem, charakterizovaným jako dysexekutivní syndrom. Klinicky pak ten děj, který klinicky dominuje jako parkinsonský syndrom, nazýváme Parkinsonovou nemocí, a naopak stav, kdy již v časném stadiu klinické manifestace dominuje kognitivní postižení, nazýváme demencí s Lewyho tělísky (DLB). V dnešní době jsou stále tyto dvě klinické jednotky rozlišovány. To, co nazýváme demencí u Parkinsonovy nemoci, se nachází někde uprostřed mezi těmito dvěma klinickými jednotkami. Nabízí se tedy polemika: Je to, co nazýváme demencí u Parkinsonovy nemoci pouze jedním z příznaků nemoci? Nebo se jedná o jakýsi souběh Parkinsonovy nemoci a DLB? Z hlediska patofyziologie se však jedná o jeden a ten sám proces degenerace synukleinopatie, pouze s rozdílnou mírou zastoupení a dobou nástupu jednotlivých příznaků v klinické manifestaci (obrázek 1).

Diagnostika demence u Parkinsonovy nemoci

Neuropsychologický profil PDD zahrnuje progredující dysexekutivní syndrom, poruchu abstraktního myšlení a paměti. Jedná se tedy spíše o "subkortikální" typ demence odlišný od častější Alzheimerovy demence. Některé zobrazovací studie pak poukazují u pacientů s PDD na atrofii predilekčně v oblasti předního cingula, thalamu, hippocampu a prefrontálního kortexu.

V rámci diferenciální diagnostiky je nutno za poruchy paměti nepovažovat příznaky spojené spíše s parkinsonizmem, které ale na první pohled mohou lékaře vést k úvahám o možném kognitivním postižení u pacienta s Parkinsonovou nemocí. Především se jedná o hypomimii, hypofonii a další poruchy řeči a nutno rovněž rozlišovat tzv. pseudodemenci při depresi.

Rovněž některé nežádoucí účinky léků, dosud někdy používané v léčbě Parkinsonovy nemoci, mohou vést k úvahám o poruchách paměti i u pacientů bez kognitivního deficitu. Především se jedná o anticholinergika, ale také o amantadin, hypnotika nebo tricyklická antidepresiva. Jejich anticholinergní účinek vede ke zhoršení orientace, pozornosti či poruchám myšlení a chování a může imitovat demenci či preexistující demenci významně zhoršovat.

Ke správné diagnostice kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci je vhodné se držet diagnostických kritérií stanovených mezinárodní Movement Disorders Society (Litvan, 2012).

Diferenciální diagnostika demence u parkinsonizmu

U pacientů s parkinsonským syndromem a kognitivním deficitem je pak také nutno zvažovat i jiná neurodegenerativní onemocnění, než je Parkinsonova nemoc. O demenci s Lewyho tělísky je pojednáno v textu výše. Zřejmě častěji, než by se mohlo zdát, se v neurologické ambulanci setkáme s pacientem s diagnózou progresivní supranukleární paralýzy, která je charakterizována parkinsonským syndromem s poměrně rychle progredující demencí, značnou posturální instabilitou a poměrně typickou okohybnou poruchou s paré-



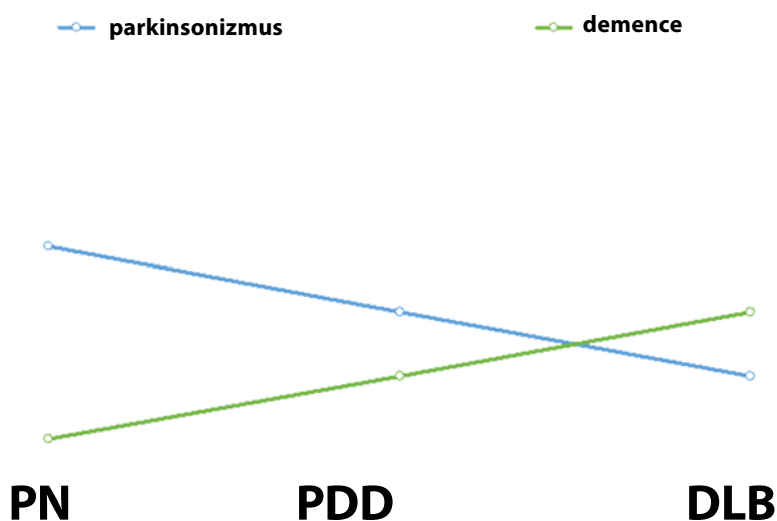
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Nevrlý, Ph.D., martin.nevrlý@fnol.cz

Neurologická klinika, FN a LF UP v Olomouci, I. P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 333–334

Obr. 1. Znárodnění míry zastoupení demence a motorických příznaků u Parkinsonovy nemoci (PN), demence u Parkinsonovy nemoci (PDD) a u demence s Lewyho tělísky (DLB)



zou vertikálního pohledu. U mladších věkových skupin pak může být příčinou parkinsonského syndromu a demence také Westphalova varianta Huntingtonovy nemoci nebo Wilsonova nemoc.

Farmakoterapie

I přes výše uvedené poznatky o patofyziologii a především "subkortikálním" typu demence u Parkinsonovy nemoci se nejčastěji v její terapii používají farmaka inhibující kortikální acetylcholinesterázu. Nicméně jejich efekt na PDD byl prokázán v několika málo klinických studiích (Rolinski, 2012). Lepší účinnost pak při jejich porovnání vykazuje rivastigmin, u donepezilu je účinnost poněkud diskutabilní. V klinické praxi pak mohou být problematické nežádoucí účinky rivastigminu, především pak nejčastěji nauzea, dyspepsie, vomitus a třes.

Existují rovněž některá data svědčící pro určitý efekt memantinu. Zcela recentní metaanalýza však shledává pouze minimální efekt memantinu na kognici u Parkinsonovy nemoci či DLB (Brennan, 2016).

Daleko účinnější možnosti farmakoterapie máme pak k ovlivnění halucinací. Halucinace jsou

daleko častější u pacientů s PDD, nicméně mohou se vyskytnout i u pacientů s Parkinsonovou nemocí bez demence. Nelze je tedy neodlučitelne spojovat s demencí. Nejúčinnějším lékem je jednoznačně clozapin, nicméně pro jeho riziko k rozvoji agranulocytózy se jako lék první volby používá quetiapin. Potlačení halucinací pak vede spíše sekundárně díky zlepšení potíží se soustředěním a zmateností také ke zlepšení výkonu v kognitivních úlohách.

Diskuze

Demenci, jako příznak významně snižující kvalitu života u Parkinsonovy nemoci, je nutné se pokusit zmírnit. Nicméně k jejímu účinnému ovlivnění je nutný komplexní přístup k široké problematice parkinsonismu a nejen zaměření se na symptom demence. V první řadě je nutno u pacientů s Parkinsonovou nemocí poruchy mnestických funkcí správně určit a odlišit od deprese, poruchy řeči či nežádoucích účinků farmakoterapie s anticholinergními účinky. Případně pak umět časne rozlišit klinické příznaky svědčící pro jiné neurodegenerativní onemocnění, než je Parkinsonova nemoc.

Stejně jako je třeba se vyvarovat podcenění příznaků demence při její bagatelizaci pacientem či jeho příbuznými, tak stejně je nutno mylně za demenci nepovažovat i jiné příznaky, jako depresi, poruchu řeči, hypomimii či poruchu soustředění navozenou nesprávně volenou farmakoterapií. Nesprávně indikovaná kognitiva v těchto případech, a dokonce někdy i používané jiné léky s domnělým efektem na demenci, jako nootropika a další, mohou vést k polypragmazi. Může pak dojít ke zhoršení pacientových potíží díky nesprávně volené kombinaci terapie, ať již jejími přímými nežádoucími účinky či nedostatečným efektem na skutečný problém, který byl pouze za demenci zaměněn.

I v případech správné diagnózy a volbě "správné" farmakoterapie je nepřípustné "usnout na vavřínech" a považovat terapeutické možnosti za vyčerpané. Je nutno přísně monitorovat možné nežádoucí účinky kognitiv a i v průběhu léčby zvážet jejich přínos a na druhé straně vedlejší efekty jejich podávání. Především vzhledem ke značným limitům jejich skutečného efektu. Rozhodně pak nelze zapomínat i na další možnosti terapie, jako kognitivní trénink, a v rámci možností reality zdravotnictví v ČR tyto pacientovi nabídnout. Ke správné strategii terapie demence pak nepatří pouze nasazení kognitiv, ale v případech halucinací i quetiapinu, popřípadě clozapinu, v případě současné deprese doporučit antidepressiva a podobně. Rovněž je pak nutno se vyhnout lékům, které mohou demenci zhoršovat.

Závěr

Jednoznačně je nutné léčit demenci při Parkinsonově nemoci, ať se již jedná o příznak Parkinsonovy nemoci nebo o projev synukleiotopie klinickým průběhem bližší DLB. Ale k opravdu efektivní léčbě je nezbytně nutno demenci správně a včas diagnostikovat, rozpoznat a pojmenovat i ostatní příznaky a následně pak k terapii přistoupit komplexně.

LITERATURA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60(3): 387–392.
2. Braak H, Rüb U, Jansen Steur EN, Del Tredici K, de Vos RA. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64(8): 1404–1410.

3. Brennan L, Pantelyat A, Duda JE, Morley JF, Weintraub D, Wilkinson JR, Moberg PJ. Memantine and cognition in Parkinson's disease dementia/dementia with Lewy bodies: A meta-analysis. *Movement Disorders*. 2016; 3: 161–167.
4. Litvan I, Goldman JG, Tröster A I, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker

RA, Emre M. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders*. 2012; 27(3): 349–356.

5. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD006504.

ÁNO

prof. MUDr. Ján Benetin, CSc.

II. neurologická klinika LF UK SZU a UNB, Bratislava

Ak chceme odpovedať na otázku, či je potrebné liečiť demenciu u pacientov s Parkinsonovou chorobou, mali by sme odpovedať na nasledujúce otázky:

- Majú pacienti s Parkinsonovou chorobou demenciu?
- Zhoršuje demencia kvalitu života pacientov s Parkinsonovou chorobou?
- Je možné pozitívne ovplyvniť príznaky demencie u pacientov s Parkinsonovou chorobou?

James Parkinson pri opise „shaking palsy“ predpokladal, že pri „traslavej obrne“ nadochádza k poruchám vnímania a intelektu a že ochorenie nezasahuje „encephalon“ (Parkinson, 1817). Dnes sa ukazuje, že tento predpoklad nebol správny. Už v počiatočných štádiách Parkinsonovej choroby (Pch) sa dajú u pacientov zistiť ľahké kognitívne poruchy hlavne v oblasti exekutívnych funkcií. Prevalencia demencie u pacientov s Pch sa pohybuje okolo 30 % a incidencia je 4–6 krát vyššia ako u kontrolnej skupiny bez Pch. Kumulatívna prevalencia demencie u pacientov s Pch viac ako 10 rokov je 75 % a stredný čas vzniku demencie od vzniku ochorenia je asi 10 rokov (Aarsland, 2010). V slovenskej štúdii z roku 2012, do ktorej bolo zahrnutých 789 pacientov z 91 centier, sa zistili známky demencie u 23,8 % pacientov a u 11,5 % bola prítomná ľahká kognitívna dysfunkcia (nepublikované dáta).

Rizikovými faktormi vzniku demencie sú vyšší vek na začiatku ochorenia, trvanie choroby, výraznejšia parkinsonská symptomatika, akineticko-rigidný fenotyp, nízka kognitívna úroveň na začiatku ochorenia, skorý výskyt medikamentózne vyvolaných halucinácií, klinické príznaky svedčiace o postihnutí nedopamínového systému (ako napríklad rečové a axiálne postihnutie, poruchy REM fázy spánku) a prítomnosť depresie (Aarsland et al., 2003; Verbaan et

al., 2007; Williams-Gray et al., 2007). Starší pacienti s vyšším stupňom postihnutia motorických funkcií majú takmer 10-násobne vyššie riziko vzniku demencie v porovnaní s mladšími pacientmi s nižším stupňom postihnutia (Emre, 2003).

Uvedené údaje a určite aj klinické skúsenosti neurológov, ktorí liečia pacientov s Parkinsonovou chorobou, jednoznačne ukazujú, že veľká časť týchto pacientov má demenciu.

Už klinické kritériá na diagnostiku Parkinsonovej choroby s demenciou určujú, že dopad demencie na kvalitu života pacientov je výrazný. Jedno z kľúčových diagnostických kritérií určuje, že „kognitívny deficit je dostatočne ťažký na to, aby narušal denné životné aktivity (sociálne, pracovné, osobnú starostlivosť). Toto narušenie musí byť nezávislé od postihnutia spôsobeného motorickými alebo autonómnymi príznakmi ochorenia“ (Emre et al., 2007). Presné kvantifikovanie dopadu demencie na kvalitu života pacientov s Pch sa stretáva s viacerými metodologickými problémami. Je ťažké oddeliť vplyv demencie od vplyvu porúch motoriky, nálady, halucinácií, autonómnej dysfunkcie a ďalších problémov, s ktorými je pokročilé štádium ochorenia spojené. Tedrus et al. (2010) napriek tomu vo svojej štúdii ukázali jednoznačnú negatívnu koreláciu medzi kvalitou života pacientov s Pch hodnotenou pomocou PDQ39 a kognitívnou poruchou hodnotenou pomocou MMSE a CERAD.

Cholinergický deficit je pri parkinsonskej demencii ešte väčší ako pri demencii Alzheimerovho typu (Tiraboschi et al., 2000), čo viedlo k snahám liečiť aj demenciu pri Pch podobne ako Alzheimerovu demenciu. V roku 2011 Movement Disorder Society publikovala aktualizovaný prehľad výsledkov medicíny založenej na dôkazoch (EBM) o liečbe motorických symptómov Parkinsonovej choroby (Seppi et al., 2011). Analýza zahŕňala inhibítory acetylcholinesterázy donepezil, rivastigmin

a galantamín a antagonistu NMDA receptorov memantín.

Publikované dáta ukázali jednoznačnú účinnosť rivastigminu, zatiaľ čo ostatné molekuly boli pre nedostatočné dôkazy hodnotené ako „investigational“. Z hľadiska bezpečnosti boli riziká všetkých liečiv hodnotené ako akceptovateľné bez potreby špecifického monitorovania. Rivastigmin v štúdii EXPRESS okrem pozitívneho ovplyvnenia kognitívnych funkcií zlepšil aj ďalšie sledované parametre, pozornosť, schopnosť vykonávať denné aktivity, neuropsychiatrické príznaky a exekutívne funkcie (Emre et al., 2004).

Porucha kognitívnych funkcií je pri Parkinsonovej chorobe úzko viazaná aj na psychotické príznaky, predovšetkým halucinácie. Ich liečba je problematická. Z hľadiska EBM sa jednoznačne preukázala účinnosť len clozapínu, ktorý je však spojený s určitými bezpečnostnými rizikami. Preto je významný efekt rivastigminu na neuropsychiatrické príznaky v pokročilom štádiu Parkinsonovej choroby, ktorý preukázala štúdia EXPRES a ktorý ukazujú aj naše klinické skúsenosti.

Myslím si, že aj tento stručný prehľad poznatkov o demencii pri Parkinsonovej chorobe nám dovoľuje odpovedať na otázku položenú v úvode článku.

- Majú pacienti s Parkinsonovou chorobou demenciu? ÁNO
- Zhoršuje demencia kvalitu života pacientov s Parkinsonovou chorobou? ÁNO
- Je možné pozitívne ovplyvniť príznaky demencie u pacientov s Parkinsonovou chorobou? ÁNO

Na základe týchto odpovedí, ale aj na základe vlastných skúseností si dovoľujem jednoznačne tvrdiť, že demenciu pri Parkinsonovej chorobe je potrebné včas diagnostikovať a liečiť.



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Ján Benetin, CSc., benetin@stonline.sk
II. neurologická klinika LF UK SZU a UNB, Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(5): 335–336

LITERATÚRA

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003; 60: 387–392.
2. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010; 20: 633–639.
3. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003; 2: 229–237.
4. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, DeDeyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, RosaMM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmin for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2509–2518.
5. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22: 1689–1707.
6. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14: 223–236.
7. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, Hametner EM, Poewe W, Rascol O, GoetzCG, Sampaio C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2011; 26: S42–S80.
8. 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; 54: 407–411.
9. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, van Hilten JJ. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1182–1187.
10. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*. 2007; 130: 1787–1798.