



Αρτηριακή Υπέρταση και Νόσος Parkinson: Μια δύσκολη θεραπευτική εξίσωση

Κ. Ζέρβα
Δ. Παπαδόπουλος

Η. Σανίδας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν συχνά συνοσηρότητες που επηρεάζουν την κλινική τους πορεία αλλά και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η νόσος του Parkinson είναι μια συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή. Οι βασικές επιδράσεις της νόσου Parkinson στο καρδιαγγειακό σύστημα προκύπτουν από την καρδιακή και εξω-καρδιακή απονεύρωση αλλά και από τη διαταραχή αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολη και να περιπλέκεται από την υπόλοιπη παθολογία. Οι κύριες νοσολογικές οντότητες που μπορεί να προκύπτουν στους ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση, μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, υπέρταση κατά την κατάκλιση (Supine hypertension), ενώ συχνά αναφέρουν εύκολη κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση. Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και υπέρταση παραμένει ένα απαιτητικό ερώτημα για τον κάθε κλινικό ιατρό και πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση.



Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, νόσος Parkinson, ορθοστατική υπόταση, υπέρταση κατά την κατάκλιση

Είναι πλέον κοινός τόπος ότι ο σύγχρονος κλινικός ιατρός απαιτείται να ανταποκρίνεται σε πιο σύνθετα περιστατικά από παλαιότερα, να εξετάζει και να αντιμετωπίζει ασθενείς με συνοσηρότητες, καθώς και να απαντά συχνά σε ερωτήματα που δεν αφορούν την κύρια ειδικότητά του και μόνο. Στα πλαίσια αυτά αλλά και λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν συχνά συνοσηρότητες που επηρεάζουν την κλινική τους πορεία αλλά και την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Μια τέτοια μεγάλη ομάδα ασθενών είναι και οι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και νόσο Parkinson.

Η νόσος Parkinson εμφανίζεται με συχνότητα 0,3% στον γενικό πληθυσμό, ενώ υπολογίζεται ότι περισσότερα από 127.000 άτομα πάσχουν από τη νόσο στη Μεγάλη Βρετανία¹. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται με την ηλικία (συνήθως πρόκειται για ασθενείς >50 ετών), ενώ σε 10%-20% των περιπτώσεων υπάρχει σαφές οικογενειακό ιστορικό.

Παρά τις παλαιότερες παρατηρήσεις τα νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η νόσος έχει την ίδια επίπτωση και στα δύο φύλα και προκαλεί σημαντική επιδείνωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών².

Η νόσος του Parkinson (PD) είναι μια συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή. Ενώ υπάρχουν συχνά και ορισμένες μη κινητικές εκδηλώσεις, τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν διαταραχή κινητικότητας που αποτελείται από βραδυκίνηση, τρόμο ηρεμίας και ακαμψία, με αστάθεια στάσης να εμφανίζεται σε μεταγενέστερο στάδιο. Η αιτία της νόσου δεν είναι γνωστή, αλλά έχουν οριστεί ορισμένοι γενετικοί παράγοντες κινδύνου, καθώς και πολλά γονίδια που προκαλούν σπάνιες οικογενείς μορφές PD³. Το κλινικό σύνδρομο της νόσου έχει χαρακτηριστικές κλινικές εκφάνσεις με κυριότερες τις εξής:

Βραδυκίνηση: Χαρακτηριστικό είναι το περπάτημα: στην αρχή ο ασθενής δυσκολεύεται να ξε-

κινήσει (σαν να είναι κολλημένος στο πάτωμα) και το βάδισμά του είναι με μικρά-συρτά βήματα, σκύβοντας μπροστά σαν να κνηγάει το κέντρο βάρους του.

Τρόμος ηρεμίας: Συνήθως εμφανίζεται σε ένα χέρι αρχικά και μοιάζει «σαν να μετράει κανείς τα λεφτά του». Πρόκειται για τρόμο ηρεμίας (resting tremor), ο οποίος εμφανίζεται όταν τα χέρια είναι, π.χ., πάνω στα γόνατα και δεν κάνουν κάτι.

Δυσκαμψία: Ο ασθενής νιώθει τα χέρια και τα πόδια του βαριά και δυσκίνητα. Ορισμένες φορές αυτό σημαίνει και πόνο στα άκρα. Το πρώτο σύμπτωμα που παρατηρεί κανείς στον ασθενή, είναι ότι όταν περπατάει δεν αιωρούνται τα χέρια του, αλλά μένουν κρεμασμένα κάτω.

Απώλεια των αυτόματων κινήσεων: Ο ασθενής δεν μπορεί να εκτελέσει κινήσεις καθημερινές όπως το ανοιγοκλείσιμο των ματιών, το χαμόγελο, οι γκριμάτσες κ.λπ. Σε προχωρημένα στάδια το πρόσωπο του ασθενούς είναι «σαν μάσκα».

Δυσκολία στην ομιλία: Ο ασθενής μπορεί να τραυλίζει, να μιλάει μονότονα (χωρίς χρωματισμό στη φωνή), να μην βρίσκει τις λέξεις κ.λπ.

Άνοια: Σε όψιμα στάδια, διαταράσσεται η μνήμη, η οργανωμένη σκέψη, η λήψη αποφάσεων κ.λπ.

Μπορεί όμως η νόσος να περιγραφεί με μόνο το κλινικό σύνδρομο του παρκινσονισμού;

Στην πραγματικότητα, υπάρχει ένα ολόκληρο πλέγμα από μη κινητικά συμπτώματα που συνιστούν, μαζί με τα κινητικά, το πλαίσιο της νόσου. Έχει προταθεί λοιπόν ο όρος “Parkinson’s Complex” για να περιγράψει αυτό το πιο σύνθετο μείγμα σημείων και συμπτωμάτων. Αυτά τα μη κινητικά συμπτώματα είναι σημαντικά, επειδή επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, μπορεί να βοηθούν στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί και να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων⁴. Τα μη κινητικά συμπτώματα μπορεί να αφορούν απώλεια της όσφρησης, προβλήματα ύπνου, κατάθλιψη και άγχος, απώλεια βάρους, γαστρεντερικά συμπτώματα, ουρολογικά προβλήματα, διαταραχές της εφίδρωσης, διαταραχές της όρασης και σοβαρή ορθοστατική υπόταση⁵.

Η παθοφυσιολογία της νόσου Parkinson αφορά κυρίως την απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στο ΚΝΣ και την παθολογική εμφάνιση των σωματιών του Lewis ενώ νευροτοξίνες και φλεγμονή προάγουν την εξέλιξη της νόσου. Η διαταραχή της ντοπαμινεργικής νευρώσεως φαίνεται να μην αφορά μόνο το ΚΝΣ αλλά και τους περιφερικούς ιστούς

και να απεικονίζεται και στη νευρώση του καρδιαγγειακού συστήματος. Από το 1998 μετά από τη μελέτη σπινθηρογραφημάτων με 6-[¹⁸F]fluorodopamine σε ασθενείς με δυσσαυτονομία είχε διαπιστωθεί ότι εμφανίζονται διαταραχές των υποδοχέων ντοπαμίνης νωρίς στην πορεία των δυσσαυτονομιών⁶. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές κλινικές εκφάνσεις της νόσου πριν την εκδήλωση των νευρολογικών συμπτωμάτων φαίνεται να αφορούν στένωση καρωτίδων (σε >50% των ασθενών) καθώς και διαταραχές στο ΗΚΓ (ποικίλου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, διαταραχές επαναπόλωσης, κολπική μαρμαρυγή κ.ά.)⁷.

Οι βασικές επιδράσεις λοιπόν της νόσου Parkinson στο καρδιαγγειακό σύστημα προκύπτουν από την καρδιακή και εξωκαρδιακή απονεύρωση αλλά και από τη διαταραχή αρτηριακών τασεοϋποδοχέων. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης λοιπόν σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολη και να περιπλέκεται από την υπόλοιπη παθολογία. Οι κύριες νοσολογικές οντότητες που μπορεί να προκύπτουν στους ασθενείς με νόσο Parkinson είναι ορθοστατική και μεταγευματική υπόταση, μεγάλες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, υπέρταση κατά την κατάκλιση (Supine hypertension), ενώ συχνά αναφέρουν εύκολη κόπωση και μειωμένη ανοχή στην άσκηση⁸.

Ορθοστατική υπόταση και νυχτερινή υπέρταση: Οι δύο όψεις του ίδιου νομίσματος

Η ορθοστατική υπόταση είναι ένα συνηθισμένο μη κινητικό χαρακτηριστικό της νόσου του Parkinson που μπορεί να προκαλέσει ανεξήγητες πτώσεις, συγχοπή, ζάλη, γνωστική εξασθένηση, δύσπνοια και εύκολη κόπωση. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης πρέπει να γίνονται σε ύπτια θέση και 3 λεπτά μετά την έγερση για ανίχνευση ορθοστατικής υπότασης. Εάν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία, η ορθοστατική υπόταση επηρεάζει τη δραστηριότητα της καθημερινής ζωής και αυξάνει τον κίνδυνο συγκοπής και πτώσης. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει την ορθοστατική υπόταση ως παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα ιδίως με την αύξηση της ηλικίας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση φαίνεται επίσης να οδηγούνται συχνά στην πολυφαρμακία, σε πολλαπλές συν-νοσηρότητες καθώς και σε συχνή χρήση του συστήματος υγείας⁹.

Σε περίπου 50% των ασθενών με νευρογενή ορθοστατική υπόταση και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μπορεί να παρατηρηθεί υπέρταση στην ύπτια θέση, η οποία μπορεί να είναι

σοβαρή και να διαρκέσει αρκετές ώρες κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου¹⁰. Η υπέρταση κατά τη διάρκεια της κατάκλισης και του ύπνου είναι μια άλλη συχνή ανεπιθύμητη δράση της νόσου του Parkinson. Συνήθως είναι ασυμπτωματική, αλλά μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο υπερτασικών κρίσεων κατά τη νύχτα¹¹. Μακροπρόθεσμα, ο συνδυασμός πολύ χαμηλών και πολύ υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα όργανα-στόχους σε καρδιαγγειακό, νεφρικό και κεντρικό νευρικό σύστημα¹².

Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και αρτηριακή υπέρταση είναι λοιπόν ένα σύνθετο κλινικό πρόβλημα με πολλές παραμέτρους που πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση. Σε αυτή τη μάχη πολύτιμος σύμβουλος συνεχίζει να είναι η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, μιας και συνήθως η απλή μέτρηση της πίεσης ιατροείου δεν μπορεί να αποκαλύψει τις πολλές διακυμάνσεις στην αρτηριακή πίεση των ασθενών αυτών. Ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson παραμένει η τήρηση γενικότερων μέτρων προστασίας προς αποφυγή της ορθοστατικής υπότασης και την πρόληψη των πτώσεων. Έτσι η αντιμετώπιση της πιθανής αναιμίας και της αφυδάτωσης, η μείωση ή αποφυγή φαρμάκων που επιδρούν αρνητικά [alpha-blockers (BPH), phosphodiesterase-5 inhibitors (ED), alpha2 agonists (clonidine) and tricyclic antidepressants], η αποφυγή έκθεσης σε υψηλές θερμοκρασίες, σε έντονη άσκηση και σε μεγάλα γεύματα και η ενθάρρυνση για επαρκή ενυδάτωση παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της ρύθμισης των ασθενών αυτών¹³.

Ειδικά για την υπέρταση κατά την κατάκλιση παραμένει το κλινικό ερώτημα της αντιμετώπισής της. Και εδώ θα πρέπει να προτείνονται γενικά μέτρα που έχουν σημαντική αποτελεσματικότητα. Πολύ σημαντική είναι η ανύψωση κεφαλής κατά την κατάκλιση, η οποία μπορεί να χρειαστεί να είναι και έως 30°. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή έχουν προταθεί Patch νιτροδών κατά την κατάκλιση με αφαίρεση τουλάχιστον 30 min προ της έγερσης καθώς και προ του ύπνου φάρμακα όπως CCBs με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, υδραλαζίνη ή λοσαρτάνη¹⁴.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με νόσο Parkinson και υπέρταση παραμένει ένα απαιτητικό ερώτημα για τον κάθε κλινικό ιατρό και πρέπει να γίνεται πάντα με προσοχή και συχνή επανεκτίμηση. Οι επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα εμφανίζονται

στην πλειοψηφία των ασθενών με νόσο Parkinson και μπορεί να εμφανίζονται νωρίτερα από τα νευρολογικά συμπτώματα, καθώς η επίδραση στην καρδιακή νεύρωση (Lewy-formations) αναπτύσσεται νωρίς στη φυσική πορεία της νόσου. Τα φάρμακα αντιμετώπισης της νόσου μπορεί να παρεμβαίνουν και αυτά στο καρδιαγγειακό με πιο χαρακτηριστική την επίδραση της λεβοντόπα που αυξάνει την αρτηριακή σκληρία και επιτείνει τη διαστολική δυσλειτουργία. Τέλος, η εμφάνιση συμπτωματικής ορθοστατικής υπότασης αυξάνει 1,6 φορές την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς και 3,2 φορές τη γενική τους θνησιμότητα και άρα θα πρέπει να βρίσκεται πάντα στο κέντρο των σύνθετων κλινικών ερωτημάτων που θα πρέπει να απαντηθούν.

SUMMARY

K. Zerva, E. Sanidas, D. Papadopoulos

Hypertension and Parkinson's disease: a difficult equation

Arterial Hypertension 2021; 30: 178-181.

Patients with hypertension often develop comorbidities that affect their clinical course and the treatment of hypertension. Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder. The main effects of Parkinson's disease on the cardiovascular system result from cardiac and extracardiac denervation but also from the disruption of arterial receptors. Regulating blood pressure in these patients can be difficult and complicated by the rest of their clinical status. The main disease entities that may occur in patients with Parkinson's disease are orthostatic hypotension, large fluctuations in blood pressure, supine hypertension, fatigue and decreased exercise tolerance. The treatment of patients with Parkinson's disease and hypertension remains a demanding question for any clinician and should always be done with caution and frequent reassessment.

Key-words: Hypertension, Parkinson's disease, Orthostatic Hypotension, Supine Hypertension

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. <https://www.parkinsons.org.uk/>
2. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med* 2019 Jul; 132(7): 802-7.
3. Antonina Kouli, Kelli M. Torsney, and Wei-Li Kuan. Chapter 1 Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*
4. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri RK, Fytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr; 13(4): 217-31.

5. Goldman JG, Vernaleo BA. et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *NPJ Parkinsons Dis* 2018; 4: 19. Published online 2018 Jun 26.
6. Goldstein DS, Holmes C, et al. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med* 1997; 336: 696-702.
7. Jain S, Goldstein DS. What ARE Parkinson disease? Non-motor features transform conception of the shaking palsy. *Neurobiol Dis* 2012 Jun; 46(3): 505-7.
8. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2020; 10(s1): S57-S64.
9. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615-24.
10. Fanciulli A, Gobel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, Colosimo C, Poewe W, Pontieri FE, Wenning GK. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 2016; (26) 97-105.
11. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 724-9.
12. Ten Harmsen BL, van Rumund A, Aerts MB, Bergkamp MI, Esselink RAJ, Richard E, Meijer FJA, Bloem BR, van Wamelen DJ. Clinical correlates of cerebral white matter abnormalities in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 49: 28-33.
13. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdirdad A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017; 264: 1567-82.
14. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahrmann H, Mancina G, Mayer G, Norcliffe-Kaufmann L, Pavy-Le Traon A, Raj SR, Robertson D, Rocha I, Reuter H, Struhal W, Thijs RD, Tsioufis KP, Gert van Dijk J, Wenning GK, Biaggioni I. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: Scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019; 37: 1541-6.