



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Objawy choroby Parkinsona: perspektywa pacjenta

Marios Politis, MD, MSc,^{1,2} Kit Wu, MRCP,^{1,2} Sophie Molloy, MD,³ Peter G. Bain, MD, FRCP,³ K. Ray Chaudhuri, MD, FRCP, DSc,⁴ Paola Piccini, MD, PhD, FRCP,^{1,2}

¹ Department of Clinical Neurosciences, Faculty of Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania

² MRC Clinical Sciences Centre, Faculty of Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College, Londyn, Wielka Brytania

³ Department of Clinical Neurosciences, Charing Cross Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, Londyn, Wielka Brytania

⁴ Department of Clinical Neurosciences, National Parkinson Foundation Centre of Excellence, Kings College Hospital, University Hospital Lewisham, Guy's King's and St. Thomas' School of Medicine, Londyn, Wielka Brytania

Adres do korespondencji:
Dr. Marios Politis
Hammersmith Hospital,
DuCane Road, London
W12 0NN, United Kingdom

e-mail: marios.politis@imperial.ac.uk

Movement Disorders 2010,
25(11): 1646–1651

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (3): 46-52

STRESZCZENIE: Pacjenci z chorobą Parkinsona (PD) doświadczają wielu objawów ruchowych i pozaruchowych, które są związane ze stopniem jej zaawansowania. Oddziaływanie tych objawów i ich znaczenie dla chorych jest indywidualne. Ponadto mogą istnieć wyraźne różnice między manifestacją kliniczną objawów a stopniem ich uciążliwości dla pacjenta, które utrudniają leczenie PD. W prezentowanym badaniu oceniano 265 kolejnych pacjentów z PD, których poproszono o uszeregowanie pod względem ważności trzech najbardziej kłopotliwych objawów występujących u nich w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Celem była ocena wpływu choroby na jakość życia. Chorych podzielono na grupę z wczesną PD (<6 lat od wystąpienia pierwszych objawów) i późną PD (≥6 lat). Granicę 6 lat ustalono na podstawie średniego czasu od wystąpienia objawów do pojawienia się powikłań ruchowych. W grupie wczesnej PD pięcioma najczęściej podawanymi objawami były (uszeregowane od najistotniejszych do najmniej ważnych): spowolnienie, drżenie, sztywność, ból oraz utrata smaku i węchu. W grupie zaawansowanej PD jako najważniejsze objawy wymieniano: zmienną odpowiedź na stosowane leki (najczęściej objaw wyczerpania dawki [wearing off], a na drugim miejscu dyskinezy), zaburzenia nastroju, ślinotok, zaburzenia snu (najczęściej bezsenność pojawiająca się w środku nocy lub nad ranem, z nadmierną sennością w ciągu dnia) oraz drżenie. Wyniki te dowodzą, że problemy, z jakimi zmagają się chorzy na PD, mogą być różne. Ponadto wskazują, że wraz z postępem choroby największym problemem pacjentów staje się brak odpowiedzi klinicznej na stosowane leki oraz objawy pozaruchowe. Badanie pokazuje również, że bardzo duże znaczenie ma właściwa ocena chorych oraz ukierunkowanie leczenia na ich indywidualne potrzeby.

SŁOWA KLUCZOWE: klasyfikacja, pacjenci, ruchowe, pozaruchowe, rozpowszechnienie, objawy

Choroba Parkinsona (PD) jest przewlekłym i postępującym schorzeniem, polegającym na stopniowym pojawianiu się zaburzeń ruchowych i pozaruchowych. Na objawy ruchowe składa się podstawowa triada: spowolnienie, sztywność i drżenie. Zaawansowana PD jest często oporna na leczenie konwencjonalne i powikłana fluktuacjami ruchowymi i objawami pozaruchowymi. Na znaczenie objawów pozaruchowych zwrócono uwagę w ostatnich latach głównie z powodu ich znaczącego wpływu zarówno na jakość życia, jak i duże koszty społeczne. Objawy te obejmują zmiany nastroju, zaburzenia funkcji poznawczych, ból, zaburzenia snu i zaburzenia autonomiczne.¹ Objawy pozaruchowe korelują z wiekiem i nasileniem PD, chociaż niektóre objawy, takie jak depresja, zaburzenia węchu, zaparcia i zaburzenia snu, mogą wystąpić we wczesnym okresie choroby, a nawet w stadium poprzedzającym pojawienie się objawów rucho-

TABELA 1. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA

| Całkowita liczba (n) Grupy | 265 uczestników z chorobą Parkinsona | |
|--|---|---|
| | Czas trwania PD <6 lat (wczesna faza) ^a | Czas trwania choroby ≥6 lat (zaawansowana faza) ^a |
| Liczba chorych | 92 | 173 |
| Czas trwania choroby (zakres) | 0,1-5,9 | 6,0-28,2 |
| Wiek w chwili badania (lata ± SD) | 65,32±10,4 | 67,44±11,2 |
| Wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (lata ± SD) | 62,41±14,7 | 56,07±10,9 |
| Udział płci | 53 mężczyzn (57,6%) 39 kobiet (42,4%) | 106 mężczyzn (61,3%) 67 kobiet (38,7%) |
| H&Y w fazie off (mediana, zakres) ^b | 2,0 (1,0-3,0) | 3,0 (2,0-5,0) |
| Dzienna LED _{całkowita} (mg ± SD) ^c | 402,7±204,9 | 925,2±395,7 |

^a Czas trwania choroby obliczano od czasu wystąpienia objawów ruchowych PD (a nie od chwili rozpoznania).

^b H&Y – stadium zaawansowania według Hoehn i Yakra.

^c Dzienna LED_{całkowita} – dzienna ekwiwalentna dawka lewodopy (L-dopa). Obliczenia LED_{całkowitej} oparto na teoretycznej równoważności z L-dopą na podstawie wcześniejszych prac:^{7,8} dzienna LED_{całkowita} (mg) = (1 × L-dopa) + (0,77 × L-dopa CR) + (1,43 × L-dopa+entakapon) + (1,11 × L-dopa CR+entakapon) + (20 × ropinirol) + (20 × ropinirol ER) + (100 × pramipeksol) + (30 × rotigotylna) + (10 × bromokryptyna) + (8 × apomorfina) + (100 × pergolid) + (67 × kabergolina). L-dopa z karbidopą lub chlorowodorkiem benserazydu. W połączeniach L-dopa/karbidopa lub chlorowodorek benserazydu do obliczeń włączano tylko dawkę L-dopy.

wych.² Stwierdzano, że rozszerzający się z czasem wachlarz objawów ruchowych i pozaruchowych PD może być miarą ilościową zaawansowania choroby.³⁻⁵

Celem niniejszej pracy była ocena rozpowszechnienia najbardziej kłopotliwych dla pacjentów z chorobą Parkinsona objawów ruchowych i pozaruchowych. Uczestników badania proszono o podanie trzech najbardziej kłopotliwych objawów, które w największym stopniu wpływały na jakość ich życia w ciągu ostatnich sześciu miesięcy oraz uszeregowanie ich pod względem ważności.

Pacjenci i metody

Od 2007 do 2009 roku 265 kolejnych chorych z PD badano podczas wizyt przesiewowych oraz wizyt związanych z uczestnictwem w różnych badaniach klinicznych w ośrodku autorów – szpitalu Hammersmith, Imperial College, w Londynie (Wielka Brytania). Badanie prowadzono przy okazji włączania pacjentów do innych badań, dla których uzyskano zgodę odpowiednich komisji bioetycznych (Hammersmith and Queen Charlotte’s and Chelsea Hospitals Research Ethics Committee). Wszyscy badani spełniali kliniczne kryteria rozpoznania PD według UK Brain Bank.⁶

Dla każdego pacjenta obliczono średni czas od wystąpienia objawów choroby do pojawienia się powikłań ruchowych. Na tej podstawie ustalono granicę między wczesnym a zaawansowanym stadium choroby. Średni czas do wystąpienia powikłań ruchowych podawany przez pacjentów wynosił 6 lat (6,04±3,54, lata±SD) i był podobny do obliczonego w innym badaniu.³ Pacjenci, u których objawy PD trwały krócej niż 6 lat, byli zaliczani do grupy wczesnej PD, a ci, których objawy trwały co najmniej 6 lat, byli kwalifikowani do grupy za-

awansowanej PD. Charakterystykę chorych przedstawiono w tabeli 1.

Badanych proszono o podanie trzech najbardziej ich zdaniem kłopotliwych objawów choroby, które występowały u nich w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Każdy badany miał 5 minut na zastanowienie się, nie udzielano mu w tym czasie żadnych podpowiedzi. Odpowiedzi były uważane za ważne, gdy dotyczyły objawu lub stanu somatycznego lub psychicznego, który mógł być związany z PD. Odpowiedzi związane z niekorzystnymi zjawiskami społecznymi, innymi urazami i chorobami wykluczano z analizy, a chorych proszono o uzupełnienie odpowiedzi.

Odpowiedziom przyznawano punkty zgodnie z kolejnością ich podawania, tzn. najbardziej kłopotliwy objaw, wymieniony jako pierwszy otrzymywał 3 punkty, drugi pod względem uciążliwości otrzymywał 2 punkty, a trzeci 1 punkt. Dla każdej z grup obliczano ważoną sumę dla każdego objawu.

W niektórych przypadkach podobne odpowiedzi grupowano. Na przykład skargi na „wahania odpowiedzi na leczenie” traktowano jako podobne do takich wyrażań, jak: „leki nie działają tak dobrze, jak dawniej”, „działanie leku się zmniejsza”, „działanie leku nie jest stabilne przez cały czas”, „leki powodują ruchy mimowolne, zrywania”. Objawy „dysfunkcji seksualnych” były też określane jako: „utrata libido” i „zaburzenia erekcji”. Z kolei w „zaburzeniach nastroju” mieściły się też takie odpowiedzi, jak: „czuję się przygnębiony”, „smutny”, „utraciłem przyjemność z życia” oraz „odczuwam nasilony lęk”. Objawy związane z apetytem oznaczały: „utrata apetytu” oraz stwierdzenia: „mój apetyt jest większy niż dotychczas”, „mam kłopoty z utrzymaniem wagi”. Skargi na „zaburzenia oddawania moczu” obejmowały „parcia nagłace”, „częste oddawanie moczu”, „częstsze oddawanie moczu w nocy”, natomiast problemy „jelitowe” dotyczyły „zaparcie”,

TABELA 2. LISTA 24 NAJBARDZIEJ KŁOPOTLIWYCH OBJAWÓW LUB STANÓW ZGŁOSZONYCH PRZEZ 92 PACJENTÓW WE WCZESNEJ FAZIE CHOROBY PARKINSONA (<6 LAT OD POJAWIENIA SIĘ PIERWSZYCH OBJAWÓW RUCHOWYCH).

| Pozycja | Objaw/stan | Całkowity wynik | Pierwszy wybór % | Drugi wybór % | Trzeci wybór % | Rozpowszechnienie objawu wśród trzech odpowiedzi |
|---------|------------------------------|-----------------|------------------|---------------|----------------|--|
| 1 | Spowolnienie | 112 | 32,6 | 5,4 | 13,0 | 51,1 |
| 2 | Drżenie | 101 | 29,3 | 8,7 | 4,3 | 42,4 |
| 3 | Szttywność | 76 | 6,5 | 26,1 | 10,9 | 43,5 |
| 4 | Ból | 50 | 9,8 | 9,8 | 5,4 | 25,0 |
| 5 | Utrata węchu lub smaku | 30 | 3,3 | 9,8 | 3,3 | 16,3 |
| 6 | Nastrój | 28 | 4,3 | 6,5 | 4,3 | 15,2 |
| 7 | Pisanie | 18 | 2,2 | 3,3 | 6,5 | 12,0 |
| 8 | Zaburzenia jelitowe | 17 | 2,2 | 3,3 | 5,4 | 10,9 |
| 9 | Sen | 15 | 2,2 | 4,3 | 1,1 | 7,6 |
| 10 | Apetyt lub waga | 13 | 0,0 | 3,3 | 7,6 | 10,9 |
| 11 | Zespół niespokojnych nóg | 11 | 1,1 | 1,1 | 6,5 | 8,7 |
| 12 | Zaburzenia seksualne | 10 | 2,2 | 1,1 | 2,2 | 5,4 |
| 13 | Trudności z oddawaniem moczu | 9 | 1,1 | 2,2 | 2,2 | 5,4 |
| 14 | Zmienna odpowiedź na leki | 8 | 1,1 | 2,2 | 1,1 | 4,3 |
| 15 | Ślinienie się | 7 | 1,1 | 1,1 | 2,2 | 4,3 |
| – | Nadmierne pocenie | 7 | 0,0 | 1,1 | 5,4 | 6,5 |
| 17 | Omamy lub urojenia | 6 | 0,0 | 1,1 | 4,3 | 5,4 |
| – | Pamięć | 6 | 0,0 | 2,2 | 2,2 | 4,3 |
| 19 | Zachowania kompulsyjne | 5 | 1,1 | 1,1 | 0,0 | 2,1 |
| 20 | Upadki | 4 | 0,0 | 1,1 | 2,2 | 3,2 |
| – | Zamrożenie | 4 | 0,0 | 1,1 | 2,2 | 3,2 |
| – | Mowa | 4 | 0,0 | 1,1 | 2,2 | 3,2 |
| 23 | Zmęczenie | 3 | 0,0 | 1,1 | 1,1 | 2,2 |
| – | Potykanie | 3 | 0,0 | 1,1 | 1,1 | 2,2 |
| Inne | | 5 | 0,0 | 1,1 | 3,3 | 4,3 |

„nietrzymania kału”, „wrażenia niepełnego wypróżnienia”. Skargi na „sen” dotyczyły z kolei: „bezsenności”, „realistycznych snów” i „nadmiernej senności w ciągu dnia”. Skargi pacjentów na nadmierną skłonność do kupowania, patologiczny apetyt, skłonność do hazardu i hiperseksualność, zakwalifikowano jako „zachowania kompulsyjne”.

Analizy statystyczne dla porównania średnich i wyliczeń *p* prowadzono przy użyciu dwustronnego testu nieparametrycznego Manna-Whitneya korzystając z programu InStat (wersja 3.1 dla Macintosh, Uniwersytet Medycyny i Stomatologii, NJ).

Wyniki

Zbrano dane od 173 pacjentów z zaawansowaną PD (106 mężczyzn, 67 kobiet) i 92 pacjentów w początkowym stadium choroby (53 mężczyzn, 39 kobiet). Obie grupy dobrano pod względem wieku ($67,44 \pm 11,2$ vs $65,32 \pm 10,4$, lata \pm SD, $p > 0,1$). Stadia 1-3 zaawansowania choroby według skali Hoehn i Yahra (H & Y) były reprezentowane głównie w grupie pacjentów z wczesną PD, a stadia 2-5 w grupie chorych z zaawansowaną PD (H & Y w fazie off: zaawansowana PD vs początkowa PD, $p < 0,001$). Aktualny wywiad na temat zażywanych leków był niekompletny w 9 przypadkach (jakość

danych 96,6%). Pacjenci z grupy zaawansowanej PD otrzymywali znacznie większe dawki dopaminowej terapii zastępczej (dzienna LED_{całkowita}: $952,2 \pm 395,7$ vs $402,7 \pm 204,9$, średnia \pm SD, $p < 0,001$).

W grupie chorych z wczesną PD (tab. 2) trzema najwyżej notowanymi odpowiedziami były spowolnienie, drżenie oraz sztywność. Uzyskały one odpowiednio 112, 101 i 76 punktów. Jako najbardziej kłopotliwe objawy chorzy podawali sztywność i drżenie, które stanowiły odpowiednio 32,5 i 29,3% najczęściej podawanych odpowiedzi. Na drugim miejscu spośród najbardziej kłopotliwych objawów była wymieniana sztywność mięśni (26,1%). Spośród objawów pozaruchowych najczęściej wymieniano ból, który zajmował wysoką czwartą pozycję wśród wszystkich objawów. Za najbardziej kłopotliwe 42% osób uznało bóle kostno-mięśniowe, a 28% – ból trzewny. Wczesne objawy PD, takie jak utrata węchu i smaku oraz trudności z pisaniem, wymieniano na piątej i siódmej pozycji. Na liście 10 najbardziej dokuczliwych objawów podawanych przez pacjentów we wczesnej fazie PD znalazły się także zaburzenia nastroju, funkcji jelit, snu i apetytu. W kategorii zaburzeń nastroju najczęściej zgłaszanymi objawami były: smutek (26%), pesymizm (24%), nasilenie lęku (22%) i utrata zdolności do odczuwania przyjemności (17%). Zaparcia były najczęściej (64%) zgłaszanym problemem związanym z funkcją jelit, a w kategorii zaburzeń snu chorzy najczęściej

TABELA 3. LISTA 24 NAJBARDZIEJ KŁOPOTLIWYCH OBJAWÓW/STANÓW, KTÓRE ZOSTAŁY ZGŁOSZONE PRZEZ 173 PACJENTÓW W ZAAWANSOWANEJ FAZIE CHOROBY PARKINSONA (≥6 LAT OD POJAWIENIA SIĘ PIERWSZYCH OBJAWÓW RUCHOWYCH)

| Pozycja | Objaw/stan | Całkowity wynik | Pierwszy wybór % | Drugi wybór % | Trzeci wybór % | Rozpowszechnienie objawu wśród trzech odpowiedzi |
|---------|-------------------------------|-----------------|------------------|---------------|----------------|--|
| 1 | Zmienna odpowiedź na leczenie | 115 | 15,0 | 8,1 | 5,2 | 28,3 |
| 2 | Nastrój | 96 | 7,5 | 12,1 | 8,7 | 28,3 |
| 3 | Ślinienie się | 85 | 10,4 | 6,9 | 4,0 | 21,4 |
| 4 | Sen | 83 | 9,8 | 5,2 | 8,1 | 23,1 |
| 5 | Drżenie | 67 | 8,1 | 5,2 | 4,0 | 17,3 |
| 6 | Ból | 60 | 6,4 | 5,8 | 4,0 | 16,2 |
| 7 | Zaburzenia jelitowe | 46 | 4,0 | 4,0 | 6,4 | 14,5 |
| 8 | Trudności z oddawaniem moczu | 40 | 2,9 | 5,2 | 4,0 | 12,1 |
| 9 | Upadki | 39 | 4,0 | 4,0 | 2,3 | 10,4 |
| 10 | Apetyt lub waga | 36 | 2,3 | 4,6 | 4,6 | 11,6 |
| 11 | Spowolnienie | 34 | 3,5 | 3,5 | 2,3 | 9,2 |
| 12 | Zmęczenie | 31 | 2,3 | 2,9 | 5,2 | 10,4 |
| 13 | Zaburzenia seksualne | 29 | 4,6 | 1,2 | 0,6 | 6,4 |
| 14 | Omamy lub urojenia | 26 | 2,3 | 2,9 | 2,3 | 7,5 |
| – | Zespół niespokojnych nóg | 26 | 1,7 | 2,9 | 4,0 | 8,7 |
| – | Mowa | 26 | 1,2 | 3,5 | 4,6 | 9,2 |
| 17 | Zachowania kompulsyjne | 25 | 3,5 | 1,2 | 1,7 | 6,4 |
| 18 | Pisanie | 23 | 2,3 | 1,7 | 2,9 | 6,9 |
| – | Utrata węchu lub smaku | 23 | 1,7 | 1,7 | 4,6 | 8,1 |
| – | Pocenie się | 23 | 1,2 | 2,9 | 4,0 | 8,1 |
| 21 | Szttywność | 22 | 1,2 | 3,5 | 2,3 | 6,9 |
| – | Polykanie | 22 | 0,0 | 4,6 | 3,5 | 8,1 |
| 23 | Zamrożenie | 21 | 2,3 | 1,7 | 1,7 | 5,8 |
| – | Pamięć | 21 | 1,2 | 1,7 | 5,2 | 8,1 |
| Inne | | 19 | 0,6 | 2,9 | 3,5 | 6,9 |

wymieniali bezsenność późno w nocy (37%) oraz trudności w zasypianiu (32%). Mimo że skargi na zmiany apetytu lub wagi nie były odpowiedzią pierwszego wyboru, to jednak chorzy wymieniali je często na trzecim miejscu pod względem uciążliwości (7,6%), a utrata apetytu i wagi (łącznie 71%) była największym zmartwieniem chorych wymienianym w tej kategorii.

W grupie z zaawansowaną PD (tab. 3) najpowszechniejszymi skargami pacjentów były: niesatysfakcjonująca odpowiedź na stosowane leki, zaburzenia nastroju i ślinotok. Uzyskały one odpowiednio 115, 96 i 85 punktów. W kategorii obejmującej problemy związane ze stosowaniem leków chorzy najczęściej zgłaszali objaw wyczerpania dawki (63%), a po nim występowanie nasilonych zrywań mięśniowych (22%). W kategorii nastroju najczęściej zgłaszano pesymizm (29%) i utratę zdolności do odczuwania przyjemności (26%). Zaburzenia snu były czwartą z najczęściej podawanych skarg i obejmowały zarówno bezsenność pojawiającą się w środku nocy (25%), jak i późno w nocy (24%) oraz nagłą senność w ciągu dnia (20%). Drżenie (piąte miejsce) i częste upadki (dziewiąte) były jedynymi klasycznymi objawami ruchowymi, które znalazły się w pierwszej dziesiątce objawów. Dolegliwości bólowe zajmowały szóstą pozycję. Najczęściej zgłaszanymi postaciami bólu w tej grupie chorych były bóle kostno-mięśniowe (33%) oraz bóle związane z dyskinetami i dystonią (24%).

Innymi problematycznymi objawami wymienianymi w pierwszej dziesiątce przez pacjentów z zaawansowaną PD były zaburzenia jelitowe, objawy dyzuryczne oraz wahania apetytu lub wagi. W kategorii zaburzeń jelitowych na pierwszym miejscu znalazły się zaparcia (59%), zaś wśród zaburzeń funkcji układu moczowego – częstsze oddawanie moczu w nocy (36%) oraz zwiększenie częstotliwości oddawania moczu (31%). W odniesieniu do skarg na wahania apetytu lub wagi, pacjenci najczęściej skarżyli się na utratę apetytu i wagi (łącznie 66%).

Omówienie

W omawianym badaniu zwrócono uwagę na objawy, które mogą upośledzać jakość życia, i uszeregowano je zgodnie z opinią 173 pacjentów z zaawansowaną PD i 92 chorych we wczesnej fazie PD. W początkowej fazie PD pacjenci najczęściej wymieniali objawy należące do triady objawów ruchowych, czyli drżenie, spowolnienie i sztywność. Z kolei osoby we wczesnej fazie PD wśród 10 najbardziej uciążliwych dolegliwości wymieniały tylko jeden objaw ruchowy, czyli drżenie.

W kategorii zmiennej odpowiedzi na leczenie pacjenci z zaawansowaną chorobą najczęściej podawali „wyczerpywanie się dawki”, czyli objaw polegający na wcześniejszym

od spodziewanego po przyjęciu leku pojawianiu się typowych objawów parkinsonowskich, jak drżenie, spowolnienie i sztywność. Niektórzy pacjenci w zaawansowanym stadium PD podawali też objawy należące do klasycznej triady objawów ruchowych, nie wiążąc ich z niedostatecznym działaniem leków, co oznacza prawdopodobnie, że kategoria „zmiennej odpowiedzi na leki” jest niedostatecznie reprezentowana w tej grupie. Podsumowując, w grupie chorych w zaawansowanym stadium PD najważniejszą kwestią jest jakość odpowiedzi na stosowane leczenie.

Wysoką pozycję w rankingu objawów zgłaszanych przez pacjentów we wczesnej fazie PD zajmowały również utrata wężchu i smaku oraz trudności w pisaniu. Jako trzeci z najbardziej uciążliwych objawów był wymieniany ślinotok. Mimo że pacjenci z PD nie wiązali tego objawu z parkinsonizmem, to twierdzili, że jest on dla nich najbardziej zenujący, a jego konsekwencją jest izolacja społeczna. Uważa się, że ślinotok w PD jest spowodowany upośledzonym połykaniem lub rzadkim przelękaniem śliny, a nie nadmierną jej produkcją,^{9,10} dlatego trudne jest zakwalifikowanie tego objawu do zaburzeń ruchowych lub pozaruchowych.

Zgodnie z obserwacjami poczynionymi w tym badaniu najbardziej problematycznymi objawami pozaruchowymi zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej PD są dolegliwości bólowe, zaburzenia nastroju i snu. Wyniki autorów są zgodne z uzyskanymi w dwóch wcześniejszych badaniach kwestionariuszowych, które charakteryzowały się holistycznym podejściem do kwestii rozpowszechnienia objawów pozaruchowych⁴ oraz ostatnio opublikowanym badaniem Priamo.¹¹ Ból odnotowywano u 83% pacjentów z PD¹² i był on jednym z głównych wyzwań terapii PD. Zarówno we wczesnej, jak i zaawansowanej PD najbardziej rozpowszechnione były dolegliwości bólowe dotyczące układu mięśniowo-szkieletowego. W grupie chorych z wczesną PD na drugim miejscu znajdowały się bóle trzewne, a w grupie z zaawansowaną chorobą bóle związane z objawami dystonii i dyskinezami. Wyniki autorów podkreślają znaczenie właściwej oceny nasilenia dolegliwości bólowych i ich leczenia. W tym kontekście interesujące są niedawno opublikowane informacje, zgodnie z którymi nasilenie bólu, w tym bólów kostno-mięśniowych jest największe w czasie fazy off.¹³

Depresja występuje u ponad połowy pacjentów z PD¹⁴ i jest głównym czynnikiem determinującym ich jakość życia.¹⁵ Jednak mimo swojego niewątpliwego znaczenia w praktyce klinicznej problem ten nie jest ani wystarczająco dobrze diagnozowany, ani właściwie leczony.¹⁶ Wyniki badania autorów są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, a jednocześnie stanowią kolejny dowód na to, że rozpoznawanie i odpowiednie postępowanie w zaburzeniach nastroju ma ogromne znaczenie dla pacjentów z PD.

Według ustaleń autorów problemy ze snem pojawiają się na początku choroby i nasilają się w miarę postępu PD. U pacjentów we wczesnej fazie PD dominowały skargi na bezsenność późno w nocy, dopiero na drugim miejscu podawano trudności z zasypianiem. W grupie zaawansowanej PD najczęściej zgłaszano bezsenność w środku nocy i późno w nocy,

a następnie nadmierną senność w ciągu dnia. Senność w ciągu dnia jest jednak związana głównie z zaawansowaniem choroby i leczeniem dopaminergicznym, natomiast senność nocna z przyjmowaniem agonistów dopaminy i lewodopą.¹⁷ Mimo że ostatnio opracowano i oceniono skale do oceny zaburzeń snu w chorobie Parkinsona,¹⁸ problem ten nadal nie jest dostatecznie rozpoznawany, a jego leczenie nie jest optymalne. Również w badaniu autorów istotnym problemem chorych z PD są nagłe ataki senności. Zjawisko to jest rozpoznawane coraz częściej. Prawdopodobnie występuje ono u podatnych chorych z PD, których fenotyp przypomina kaptaleksję bez narkolepsji.¹⁹ Wyniki uzyskane przez autorów sugerują, że pytanie o jakość snu powinno być częścią rutynowej oceny pacjentów z chorobą Parkinsona, a badania nad sposobami leczenia zaburzeń snu w PD są konieczne.

Zaburzenia funkcji jelit i dróg moczowych były klasyfikowane na wysokich pozycjach w obu grupach, a najczęściej zgłaszanym objawem były zaparcia. Wiadomo, że wraz z rozwojem choroby i stosowaniem większych dawek leków dopaminergicznych zaburzenia układu moczowego i pokarmowego stają się częstsze.²⁰ Objawy te również nasilają się stopniowo wraz z postępowaniem choroby, a tym samym wymagają leczenia dostosowanego do ich nasilenia. Na przykład pacjentom z PD i zaburzeniami jelitowymi, w przypadku współistniejących zaburzeń czynności pęcherza nie należy podawać leków działających cholinolitycznie,^{21,22} natomiast problem zaparcia można rozwiązać przez zastosowanie środków przeczyszczających osmotycznie czynnych.²³

Ważnym elementem składającym się na jakość życia pacjentów z PD są upadki,¹⁵ czego dowodzi również badanie autorów. Upadki stanowią problem zarówno dla pacjentów z wczesną, jak i zaawansowaną PD, dlatego w celu poprawy zdolności utrzymywania równowagi, poruszania się i zwrotów, należy zachęcać pacjentów do treningu fizycznego i intelektualnego.

W badaniu autorów chorzy wymieniali również liczne objawy autonomiczne, które również są niedostatecznie często rozpoznawane i leczone. Występowanie tych objawów w PD tłumaczą opublikowane ostatnio wyniki badań z zastosowaniem technik obrazowych, które wykazały, że w PD dochodzi do dysfunkcji dopaminergicznej w obrębie podwzgórza.²⁴ Prowadzone aktualnie prace nad skalami oceny klinicznej dysautonomii²⁵ powinny być zatem kontynuowane, ponieważ opracowanie odpowiednich skal może pomóc zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu objawów autonomicznych.

Problemy poznawcze i seksualne są rzadko zgłaszane przez chorych z PD. Pacjenci mogą nie chcieć rozmawiać na ten temat lub nie łączyć tego typu objawów z chorobą. Niska pozycja tego typu dolegliwości w rankingu najbardziej kłopotliwych dla pacjentów objawów może być wynikiem takiego podejścia. U typowego pacjenta z PD wraz z rozwojem choroby pojawia się około 9-12 różnych objawów pozaruchowych,⁴ towarzyszących typowym objawom ruchowym. W tym badaniu objawy pozaruchowe uzyskiwały wysokie pozycje w rankingu najbardziej kłopotliwych dolegliwości, co świadczy o ich niekorzystnym wpływie na jakość życia chorych.

Opisywana praca jest kolejnym dowodem na różnorodność objawów PD. Jednocześnie wskazuje, że w miarę rozwoju choroby najważniejsze z punktu widzenia chorego stają się: zmienna odpowiedź na leczenie oraz pozaruchowe objawy choroby, a zwłaszcza zaburzenia snu, dolegliwości bólowe, zmiany nastroju i problemy jelitowe. Objawy te są problemem także we wczesnym stadium choroby. Wydaje się więc, że duże znaczenie w opiece nad chorymi z PD mają regularne wizyty kontrolne u specjalistów oraz właściwa ocena ich problemów. Wyniki autorów sugerują potrzebę szkolenia neurologów ogólnych w zakresie problematyki PD oraz rozwoju nowych technik umożliwiających lepszą opiekę nad chorymi z PD.

Udział autorów: Marios Politis: projekt badawczy: założenia, organizacja, realizacja i analiza wyników, manuskrypt: przygotowanie wstępnej wersji. Kit Wu: projekt badawczy: organizacja, rękopis: recenzja, krytyczne uwagi. Sophie Molloy: projekt badawczy: organizacja, rękopis: recenzja, krytyczne uwagi. Peter G. Bain: rękopis: recenzja, krytyczne uwagi. Chaudhuri Ray K.: rękopis: recenzja, krytyczne uwagi. Paola Piccini: projekt badawczy: wykonanie, ocena i krytyka; rękopis: ocena i krytyka.

Konflikt interesów: K. Ray Chaudhuri otrzymał wynagrodzenie jako doradca i prelegent w sponsorowanych sympozjach organizowanych przez firmy Boehringer Ingelheim, Solvay, UCB Pharma, Britannia Pharmaceuticals i GSK. Peter G. Bain otrzymał wynagrodzenie jako consultant z Royal College of Physicians, Londyn i honorarium autorskie z Oxford University Press. Marios Politis, Kit Wu, Sophie Molloy i Paola Piccini nie zgłosili konfliktu interesów.

Copyright 2010, 2011 Movement Disorder Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–474.
- Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275–283.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123: 2297–2305.
- Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007; 22: 1623–1629.
- O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2008; 23: 101–106.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
- Parkin SG, Gregory RP, Scott R, et al. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. *Mov Disord* 2002; 17: 682–692.
- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, et al. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 367–370.
- Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompolti K. Sialorrhoea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007; 22: 2306–2313.
- Merello M. Sialorrhoea and drooling in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2008; 25: 1007–1019.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–1649.
- Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: prevalence and characteristics. *Pain* 2009; 141: 173–177.
- Nebe A, Ebersbach G. Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1233–1237.
- Anguenot A, Loll PY, Neau JB, Ingrand P, Gil R. Depression and Parkinson's disease: study of a series of 135 Parkinson's patients. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 139–146.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008; 23: 428–434.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 193–197.
- Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 35–41.
- Dhawan V, Healy DG, Pal S, Chaudhuri KR. Sleep-related problems of Parkinson's disease. *Age Ageing* 2006; 35: 220–228.
- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019–1024.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 333–341.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2008; 115: 443–460.
- Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging* 1997; 10: 249–258.
- Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009; 373: 2055–2066.
- Politis M, Piccini P, Pavese N, Koh SB, Brooks DJ. Evidence of dopamine dysfunction in the hypothalamus of patients with Parkinson's disease: an in vivo (11) C-raclopride PET study. *Exp Neurol* 2008; 214: 112–116.
- Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhoea, dysphagia, and constipation – critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 635–646.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Praca: „Objawy choroby Parkinsona – perspektywa pacjenta” podejmuje szczególnie intrygujący temat – jak pacjenci sami oceniają zaburzenia występujące w tej chorobie. Opracowanie zawiera rzetelną analizę, przeprowadzoną w oparciu o badanie ankietowe 265 chorych. Okazało się, że najbardziej dokuczliwe, kłopotliwe dla nich objawy występujące na początku choroby (<6 lat trwania) to: spowolnienie, drżenie, sztywność, ból i utrata wężu lub smaku, a w zaawansowanej fazie (>6 lat) to: zmienna odpowiedź na leczenie, zaburzenia nastroju, ślinienie się, zaburzenia snu, drżenie.

Przedstawiona analiza wskazuje na różnorodność uciążliwych objawów dla chorego, co jest również wskazaniem do indywidualnego ustalania leczenia każdego pacjenta – jako praktyczny wniosek dla lekarzy. Warto zacytować zdanie z komentowanej pracy: „Stwierdzono, że rozszerzający się z czasem wachlarz objawów ruchowych i pozaruchowych PD może być miarą zaawansowania choroby”. Ważne jest także ustalenie, w jaki sposób stosowane leczenie wpływa na stan pacjenta (np. zmiana schematu leczenia lewodopą może nasilać odczuwanie bólu).

Objawy uciążliwe to zarówno objawy ruchowe (od dawna uznane za typowe dla choroby Parkinsona), jak i pozaruchowe (coraz powszechniej znane i doceniane przez neurologów). Objawy pozaruchowe choroby Parkinsona to: osłabienie wężu, objawy neuropsychiatryczne, zaburzenia snu, czucia i autonomiczne, jak zaburzenia układu sercowo-naczyniowego, przewodów pokarmowych, układu moczowo-płciowego, termoregulacji, odżywiania i nadmiernego wydzielania łju. W zaleceniach dotyczących postępowania w chorobie Parkinsona coraz więcej uwagi poświęca się terapii zaburzeń pozaruchowych. Nie wystarcza ocena tylko objawów ruchowych i ich leczenie.

Zmienna odpowiedź na leczenie lewodopą w fazie zaawansowanej (fluktuacje i dyskinezy) jest znanym problemem klinicznym, ustawicznie dyskutowanym. Badania wykazały, że niesprawność osób z chorobą Parkinsona jest jednak głównie związana z objawami nieodpowiadającymi na leczenie lewodopą (zaburzenia neuropsychiatryczne,

układu moczowego, niedociśnienie ortostatyczne i upadki). Zaburzenia te znacznie pogarszają jakość życia chorego, a nawet uniemożliwiają mu samodzielne funkcjonowanie.^{1,2} Obecnie prowadzone są badania dotyczące czynników wpływających na progresję schorzenia.³

W jaki sposób powinno się więc leczyć chorych, aby postępowanie było właściwe i wartościowe dla pacjentów? Jakie zasady przyjąć, aby terapia choroby była satysfakcjonująca dla chorego?

W opracowanym przez Amerykańską Akademię Neurologii⁴ sposobie oceny jakości opieki medycznej w chorobie Parkinsona najważniejszymi elementami są:

1. Rozpoznanie choroby Parkinsona – weryfikacja objawów klinicznych i odpowiedzi na leczenie lewodopą co najmniej raz w roku
2. Ocena zaburzeń psychiatrycznych co najmniej raz w roku
3. Ocena zaburzeń poznawczych co najmniej raz w roku
4. Zapytania o dysfunkcje autonomiczne co najmniej raz w roku
5. Zapytania o zaburzenia snu co najmniej raz w roku
6. Zapytania o upadki podczas każdej wizyty
7. Opcje rehabilitacji (ruchowa, zawodowa, mowy) co najmniej raz w roku
8. Konsultacje dotyczące bezpieczeństwa chorego (zabezpieczenie przed urazami, przyjmowanie leków, prowadzenie pojazdów) co najmniej raz w roku
9. Zapytania o polekowe zaburzenia ruchowe (fluktuacje ruchowe, dyskinezy) podczas każdej wizyty
10. Ocena farmakologicznych i operacyjnych sposobów leczenia co najmniej raz w roku.

Wydaje się, że praktyczna realizacja opieki medycznej oceniana według powyższych elementów będzie miała wpływ na zmniejszenie uciążliwości objawów u pacjentów z chorobą Parkinsona.

PIŚMIENNICTWO

1. Hely i wsp. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20 (2): 190-9.
2. Seithi KD. The impact of levodopa on quality of life in patients with Parkinson disease. *Neurologist* 2010, 16 (2), 76-83.
3. Post i wsp. Progression and prognostic factors of motor impairment disability and quality of life in newly diagnosed Parkinson disease. *Mov Disord* 2011, 26 (3), 449-56.
4. Cheng i wsp. Quality improvement in neurology: AAN Parkinson disease quality measures of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010, 75,(22), 2021-7.