

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Юдина В.В.¹, Воскресенская О.Н.²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель: проанализировать данные литературы о коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний с болезнью Паркинсона (БП) и дать оценку роли кардиальной дисавтономии как дифференциально-диагностического критерия БП.

Материал и методы. Поиск научной литературы выполнен в базах данных PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global, электронно-библиотечной системе издательства «Медиа Сфера» с 2014 г. по настоящее время и включает 42 релевантных источника. Методологическая предпосылка исследования — представление о дифференциально-диагностической роли автономной дисфункции в диагностике БП на премоторной стадии.

Заключение. Автономная денервация сердца может возникать на премоторной стадии БП и быть ее первичным проявлением. У пациентов с БП развивается и другая коморбидная сердечно-сосудистая патология: ишемическая болезнь сердца, аритмии, кардиомиопатии и внезапная сердечная смерть. Выявление кардиальной дисавтономии важно для оказания специализированной кардиологической помощи пациентам с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, сердце, сердечно-сосудистая система, дисавтономия.

Для цитирования: Юдина В.В., Воскресенская О.Н. Сердечно-сосудистые нарушения при болезни Паркинсона. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(6):15–19. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-15-19

Для корреспонденции: Юдина В.В., e-mail: dr_vera@bk.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Юдина В.В., <https://orcid.org/0000-0002-8285-9462>; e-mail: dr_vera@bk.ru

Воскресенская О.Н., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>; e-mail: vos-olga@yandex.ru

CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Yudina V.V.¹, Voskresenskaya O.N.²

¹ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To review the literature data on the comorbidity of cardiovascular disease with Parkinson's disease (PD) and to evaluate the role of cardiovascular autonomic failure as a differential diagnostic criterion for synucleinopathy.

Material and methods. The search of scientific literature was performed in PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global databases, electronic library system of the Media Sphere publishing house from 2014 to the present and includes 42 relevant sources. The methodological premise of the study is the notion of the differentiating role of autonomic dysfunction symptoms in the diagnosis of PD at the premotor stage.

Conclusion. Autonomic cardiac denervation occurs at the premotor stage of PD and may be its primary manifestations. Patients with PD also develop other comorbid cardiovascular pathology: ischaemic heart disease, arrhythmias, cardiomyopathies and sudden cardiac death. Nosological substantiation of cardiovascular autonomic failure is crucial for providing specialised cardiological care to PD patients.

Key words: Parkinson's disease, neurodegenerative diseases, heart, cardiovascular system, dysautonomia.

For citation: Yudina V.V., Voskresenskaya O.N. Cardiovascular disorders in Parkinson's disease. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(6):15–19. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-6-15-19

For correspondence: Yudina V.V., e-mail: dr_vera@bk.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Yudina V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8285-9462>; e-mail: dr_vera@bk.ru

Voskresenskaya O.N., <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>; e-mail: vos-olga@yandex.ru

Сокращения: БП — болезнь Паркинсона, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВНСБП — внезапная неожиданная смерть при болезни Паркинсона, ДТЛ — деменция с тельцами Леви, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КД — кардиальная дизавтономия, ОГ — ортостатическая гипотензия, СМАД — суточный мониторинг артериального давления.

Введение. До конца 2015 г. — времени согласования экспертами Международного общества по изучению расстройств движений современных клинических диагностических критериев БП [1] — данное заболевание рассматривалось преимущественно как двигательное расстройство, возникающее в результате гибели нигростриарных дофаминовых нейронов в головном мозге. Потребовалось чуть более четверти века, чтобы осознать необходимость пересмотра диагностических критериев Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании, применявшихся с 1988 г. [2]. За это время стало понятным, что неотъемлемой составляющей клиники БП и других синуклеинопатий является целый ряд не двигательных проявлений, которые могут предшествовать развитию классических двигательных симптомов заболевания [3]. Так, почти все пациенты с БП имеют симптомы или признаки автономной дисфункции, в т.ч. сердечно-сосудистые нарушения, которые могут возникать уже на премоторной стадии. Помимо этого, кардиальная дизавтономия (КД) является не только распространенным не двигательным симптомом у пациентов с БП, но она еще и ведущий диагностический критерий при мультисистемной атрофии, поддерживающий критерий в диагностике деменции с тельцами Леви (ДТЛ) [4]. В клинической практике феноменологическое сходство проявлений КД нередко затрудняет дифференциальную диагностику синуклеинопатий, но отличает их от таупатий и мозжечковых атаксий. Таким образом, верификация облигатных не двигательных симптомов позволяет приобщить клиницистов к диагностике БП на премоторной стадии, уменьшить выраженность клинических проявлений и улучшить социализацию пациентов, особенно на поздних стадиях [5, 6].

Цель исследования: проанализировать данные литературы о коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с БП и дать оценку роли КД как дифференциально-диагностического критерия БП.

Методика написания обзора. Поиск научной литературы выполнен в базах данных PubMed, ProQuest Dissertations & Theses Global, электронно-библиотечной системе издательства «Медиа Сфера» с 2014 г. по настоящее время и включает 42 релевантных источника. Формулировались следующие поисковые запросы: «немоторные симптомы БП», «сердечно-сосудистые проявления дизавтономии при БП» «сердечно-сосудистая патология при БП». В обзор включены статьи с результатами исследований на основе диагностических критериев БП и ССЗ. Списки литературы соответствующих статей были просмотрены для выявления публикаций, не

найденных при поиске, по ключевым словам, и словосочетаниям. Методологической предпосылкой исследования стал анализ сердечно-сосудистых нарушений при БП и представление о дифференцирующей роли симптомов СД в диагностике БП на премоторной стадии.

Научные достижения в области медицины повлекли за собой увеличение продолжительности жизни [7, 8]. Так, по данным ООН, к 2019 г. средняя продолжительность жизни в мире достигла 72,3 года и по прогнозу к 2040 г. она может возрасти еще на 4,4 года [9, 10]. В свою очередь старение населения стало причиной роста возраст-зависимых заболеваний, главным образом сердечно-сосудистых и нейродегенеративных [11]. К наиболее частым ССЗ лиц пожилого возраста относятся: ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения, кардиомиопатия, аритмии и внезапная сердечная смерть (ВСС). Занимая по распространенности второе после болезни Альцгеймера место среди нейродегенеративных заболеваний, БП поражает ~1% населения планеты в возрасте старше 65 лет и 3% — в возрасте старше 80 лет [12]. КД наблюдается практически у всех пациентов с БП, что объясняет высокий риск коморбидной сердечно-сосудистой патологии у лиц пожилого возраста с БП [13]. За последние десятилетия накопились убедительные доказательства того, что при БП развивается симпатическая денервация сердца [14, 15]. Известно, что пациенты с БП имеют повышенный риск развития ССЗ. Частота сердечной патологии у пациентов с БП вдвое выше, чем в популяции [16]. Кроме того, сердечная недостаточность является третьей по значимости причиной смерти пациентов с БП [17]. Сердечно-сосудистые проблемы больных с БП наиболее часто обусловлены КД, в меньшей степени — структурными изменениями в сердце. Тем не менее, ряд авторов подчеркивает факт сосуществования ССЗ и БП [18].

Кардиальная дизавтономия. КД при БП может развиваться еще на премоторной стадии [17]. Автономная нервная система играет ключевую роль в модуляции физиологических функций сердца, таких как хронотропия (возможность инициации электрического импульса), дромотропия (возможность проведения электрического импульса), лузитропия (скорость расслабления миокарда) и инотропия (сократительная способность сердца) посредством симпатической и парасимпатической иннервации [19]. Следствием симпатикотонии является увеличение хронотропии, дромотропии и инотропии. Парасимпатические нервные волокна оказывают действие на М₂-холинорецепторы в сердце, обеспечивая тем самым снижение хронотропии, дромотропии и инотропии.

Автономная дисфункция сердца при БП является результатом симпатической и парасимпатической денервации [20]. На начальных стадиях болезни может наблюдаться повышение симпатической и снижение парасимпатической активности, что вызывает автономный дисбаланс [17]. КД будучи важным не двигательным проявлением БП, может прогрессировать

быстрее, чем двигательные симптомы заболевания, приводя к летальному исходу. Этот факт приобретает особое значение у пожилых людей, уже имеющих коморбидную сердечно-сосудистую патологию — гипертрофию левого желудочка, коронарный атеросклероз, фибрилляцию предсердий или перенесенный инфаркт миокарда [21].

Впервые исследование симпатической иннервации сердца с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) грудной клетки и оценкой скорости сердечного выброса норадреналина было выполнено в 1997 г. [22]. Результаты проспективного, обсервационного, долгосрочного исследования прогностической ценности ПЭТ с низким и нормальным уровнем ^{18}F -дофамина в сердце, проведенное у лиц с определенными факторами риска в период от 1,5 до 7,5 лет до верификации нозологически очерченного диагноза, демонстрируют современные возможности диагностики нейродегенеративных заболеваний на доклинической стадии [23].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе КД при БП, приводят к развитию ортостатической гипотензии (ОГ) — ключевому проявлению КД при БП примерно у 50% пациентов [24]. Кроме ОГ может наблюдаться постпрандиальная гипотензия, дневная артериальная гипотензия и ночная артериальная гипертензия в положении больного на спине, повышенная утомляемость и плохая переносимость физических нагрузок [15, 25]. ОГ чаще проявляется симптомами в вертикальном положении, реже в положении сидя [24]. При поддержании вертикальной позы у больных наблюдается снижение артериального давления, которое приводит к уменьшению перфузии головного мозга, вызывая изменения зрения, головокружение и обмороки [26]. Недавнее исследование показало, что ОГ усугубляет тяжесть когнитивных расстройств при БП, и поэтому коррекция ОГ способна улучшить когнитивные функции [27]. ОГ признается одним из опасных проявлений БП, т. к. может привести к синдрому внезапной сердечной смерти (ВСС). Риск развития ОГ повышается вследствие полипрагмазии, которая при БП может усиливаться за счет возможной кардиотоксичности противопаркинсонических препаратов, что дополнительно провоцирует развитие коморбидной сердечно-сосудистой патологии и значительно ухудшает качество жизни пациентов [28]. КД при БП подтверждается снижением вариабельности сердечного ритма в процессе суточного мониторингирования артериального давления и сцинтиграфией сердца с радиофармпрепаратом ^{123}I -МИБГ (метаиодбензилгуанидин), которая регистрирует плохое поглощение радиоизотопа и быстрое его выведение из сердца [18, 29].

Ишемическая болезнь сердца. Большинство специалистов не отрицается факт развития ИБС у пациентов с БП, особенно при наличии классических факторов риска — артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, гиперлипидемии [30]. Так, ИБС была наиболее распространенной сопутствующей патологией среди китайских пациентов

с БП [31]. Авторы цитируемого исследования пришли к выводу, что сопутствующие БП заболевания сосудистого генеза заслуживают большего внимания и могут вносить значительный вклад в смертность таких пациентов. Напротив, при обследовании 500 канадских пациентов с БП распространенность ИБС не отличалась от контрольной группы того же пола и возраста [32]. Таким образом, частота встречаемости ИБС при БП до сих пор остается неизвестной, что, отчасти, может быть объяснено трудностями методологических подходов к подобному роду исследований, обязательным условием проведения которых является необходимость оценки многочисленных факторов, характеризующих традиции и образ жизни пациентов.

Нарушения проводимости сердца и аритмии. У пациентов с БП сообщается о различных нарушениях ритма сердца. При выполнении ЭКГ 191 пациенту с БП выявлено значительное увеличение интервала PR по сравнению с контрольной группой, что коррелировало со снижением поглощения сердцем ^{123}I -МИБГ при сцинтиграфии. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении симпатической активности миокарда. В связи с этим был сделан вывод, что удлинение интервала PR можно использовать в качестве инструментального биомаркера для распознавания КД при БП [33]. В других исследованиях у пациентов с БП интервал QT был удлинен по сравнению с контролем и коррелировал с тяжестью БП по шкале Хен-Яра [34, 35]. Удлинение интервала QT указывает на высокий риск развития желудочковых аритмий и в три раза увеличивает риск ВСС [36].

Кардиомиопатия. Кардиомиопатия является редкой сердечной патологией у пациентов с БП. В исследовании с участием 50 пациентов с БП была выявлена корреляция между увеличением массы левого желудочка/объема левого предсердия и выраженностью СД, а также стадией заболевания по шкале Хен-Яра [34].

Внезапная сердечная смерть. ВСС — смерть вследствие нарушения сердечной деятельности / аритмического события, наступившая в течение часа от начала острых проявлений болезни у человека со стабильным клиническим состоянием — может наблюдаться при БП и связана с рядом причин: артериальная гипотония, нарушение сердечной проводимости, желудочковые аритмии, внезапная сердечная недостаточность или неклассифицированная кардиомиопатия [37, 38]. ВСС может возникать и на додвигательной стадии БП. В литературе представлено описание двух пожилых пациентов с премоторной стадией БП и развившейся у них ВСС. На аутопсии были обнаружены тельца Леви в сердце и структурах среднего мозга, при отсутствии двигательных симптомов БП у больных до самой смерти [39].

Внезапная смерть при болезни Паркинсона (ВСБП). Большое проспективное когортное исследование показало, что смертность при БП в первые 5 лет с начала проявлений заболевания не увеличивается, но через 10 лет с момента дебюта болезни

риск смерти вырастает уже в 3,5 раза [39]. Основными причинами смерти больных с БП являются: пневмония, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания [12]. Однако в некоторых исследованиях были выявлены пациенты с БП, умершие внезапно без каких-либо достоверно установленных при вскрытии причин смерти, то есть в статусе ВСБП [40]. Наблюдение 1768 японских пациентов с БП в течение 14 лет зафиксировало 131 естественную смерть, при этом в семи случаях достоверно констатирована ВСБП [41]. К сожалению, признание в работе неизвестными причинами смерти в 50 случаях из 131 не добавляет эпидемиологической определенности полученным данным. Еще одно заключение о распространенности ВСБП основывается на результатах анализа причин смерти 16 пациентов с БП, в том числе семерых скончавшихся внезапно, из которых четверо больных умерли без обоснованных вскрытием причин смерти [42].

Заключение. Данные литературы свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистая патология вносит существенный вклад в клиническую картину БП и заметно ухудшает качество жизни пациентов. КД, как двигательный симптом, может возникать уже на премоторной стадии заболевания и быть первичным проявлением БП, увеличивая риск смертности больных. Раннее распознавание КД имеет важное значение для профилактики кардиологических осложнений у данной категории пациентов. У пациентов пожилого возраста с БП помимо КД имеется высокий риск развития и другой коморбидной сердечно-сосудистой патологии: ИБС, аритмии, кардиомиопатии и ВСС. Учитывая широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений при БП, для их ранней диагностики и своевременного оказания специализированной помощи таким пациентам необходимо наблюдение кардиолога. Всем пациентам с БП после установления диагноза показано проведение комплексного кардиологического обследования и регулярное динамическое наблюдение, которое в итоге позволит снизить риски различных осложнений, а в свете научных интересов, возможно, поможет пролить свет на неизвестные до сих пор особенности этого многоликого нейродегенеративного заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
2. Нодель М.Р. Современные диагностические критерии болезни Паркинсона. *Российский журнал гериатрической медицины.* 2021;(1):92–96. [Nodel M.R. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;(1):92–96. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-92-96> EDN ZQSALK.

3. Левин О.С., Иллариошкин С.Н., Голубев В.Л. Экстрапирамидные синдромы: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2022:769 с. [Levin OS, Illarioshkin SN, Golubev VL. *Extrapyramidal syndromes: a guide for physicians.* Moscow: MEDpress-Inform; 2022:769 p. (Russian). ISBN 978-5-907504-80-6].
4. Leys F, Wenning GK, Fanciulli A. The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α -synucleinopathies. *Neurol Sci.* 2022;43(1):187–198. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05746-6>
5. Гусев Е.И., Блохин В.Е., Вартанов С.А., Мартынов М.Ю., Катунина Е.А., Алесенко А.В., Денисова И.А., Павлова Е.Н., Полтерович В.М., Кучеряну В.Г., Шупик М.А., Нодель М.Р., Калинин А.Л., Соколов С.А., Чубарова Т.В., Шаклейна М.В., Пронина Т.С., Угрюмов М.В. Разработка ранней диагностики болезни Паркинсона и комплексный экономический анализ эффекта от ее внедрения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(1):9–20. [Gusev EI, Blokhin VE, Vartanov SA, Martynov MU, Katunina EA, Alesenko AV, Denisova IA, Pavlova EN, Polterovich VM, Kucheryanu VG, Shupik MA, Nodel MR, Kalinkin AL, Sokolov SA, Chubarova TV, Shakleina MV, Pronina TS, Ugrumov MV. Development of early diagnosis of Parkinson's disease and comprehensive economic analysis of the effect of its implementation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(1):9–20 (Russian).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210119> EDN: MWPUWZ.
6. Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: Illusion or reality? *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(10):997–1009. <https://doi.org/10.1111/cns.13429>
7. Sharma VK, Sangwan NS. Chapter 6. Biotechnology applications in neurodegenerative diseases. In: Barh D, ed. *Biotechnology in Healthcare: technologies and innovations.* Academic Press; 2022;2:89–103. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90042-3.00005-0>
8. AD/PD 2024: early diagnosis key for disease-modifying therapies in Parkinson's. *Clinical Trials Arena* March 8, 2024. GlobalData Healthcare. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/ad-pd-2024-early-diagnosis-remains-a-hurdle-for-disease-modifying-therapies-in-parkinsons/> (the date of referring: 30.04.2024).
9. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018;392(10159):2052–2090. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)
10. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World population ageing 2019: Highlights.* ST/ESA/SER.A/430. New York: UN; 2020:60 p. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf> (the date of referring: 30.04.2024).
11. Fulop T, Larbi A, Khalil A, Cohen AA, Witkowski JM. Are We Ill Because We Age? *Front Physiol.* 2019;10:1508. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01508>
12. Scorza FA, Fiorini AC, Scorza CA, Finsterer J. Cardiac abnormalities in Parkinson's disease and Parkinsonism. *J Clin Neurosci.* 2018;53:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.04.031>
13. Kinel V, Panovský R, Bočková M, Rektor I, Mojica-Pisciotti ML, Máchal J. Parkinson's disease cardiovascular symptoms: A new complex functional and structural insight. *Eur J Neurol.* 2024;31(2):e16110. <https://doi.org/10.1111/ene.16110>
14. Goldstein DS, Sharabi Y. The heart of PD: Lewy body diseases as neurocardiologic disorders. *Brain Res.* 2019;1702:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.033>

15. Yoo SW, Oh YS, Ryu DW, Ha S, Lyoo CH, Kim Y, Yoo JY, Kim JS. Cardiac sympathetic “morbidity” might reflect the neurobiology of early Parkinson’s disease. *J Neurol*. 2024;271(2):944–954. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12049-7>
16. Lee B, Edling C, Ahmad S, LeBeau FEN, Tse G, Jeevaratnam K. Clinical and Non-Clinical Cardiovascular Disease Associated Pathologies in Parkinson’s Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12601. <https://doi.org/10.3390/ijms241612601>
17. Gonçalves VC, Cuenca-Bermejo L, Fernandez-Villalba E, Martin-Balbuena S, da Silva Fernandes MJ, Scorza CA, Herrero MT. Heart Matters: Cardiac Dysfunction and Other Autonomic Changes in Parkinson’s Disease. *Neuroscientist*. 2022;28(6):530–542. <https://doi.org/10.1177/1073858421990000>
18. Grosu L, Grosu AI, Crisan D, Zlibut A, Perju-Dumbrava L. Parkinson’s disease and cardiovascular involvement: Edifying insights (Review). *Biomed Rep*. 2023;18(3):25. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1607>
19. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(10):1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
20. Baldacci F, Vergallo A, Del Dotto P, Ulivi M, Palombo C, Casolo G, Bonuccelli U. RE response to: «Entacapone, Parkinson’s disease, «functional adrenergic denervation», and Takotsubo syndrome». *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(4):427. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.010>
21. Shinmura K. Cardiac Senescence, Heart Failure, and Frailty: A Triangle in Elderly People. *Keio J Med*. 2016;65(2):25–32. <https://doi.org/10.2302/kjm.2015-0015-IR>
22. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, Eisenhofer G, Kopin JJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med*. 1997;336(10):696–702. <https://doi.org/10.1056/NEJM199703063361004>
23. Goldstein DS, Holmes C, Sullivan P, Lopez G, Gelsomino J, Moore S, Isonaka R, Wu T, Sharabi Y. Cardiac noradrenergic deficiency revealed by ¹⁸F-dopamine positron emission tomography identifies preclinical central Lewy body diseases. *J Clin Invest*. 2024;134(1):e172460. <https://doi.org/10.1172/JCI172460>
24. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):53–67. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.002>
25. Залыалова З.А., Хасанова Д.М., Ильина Г.Р. Ортостатическая гипотензия у пациентов с болезнью Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(6):16–21. [Zalyalova ZA, Khasanova DM, Ilina GR. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson’s disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(6):16–21. (Russian)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202312306116> EDN: NCZUGN.
26. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson’s disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
27. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic Hypotension Is Associated With Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Front Neurol*. 2020;11:897. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00897>
28. Chevalier G, Udovin L, Otero-Losada M, Bordet S, Capani F, Luo S, Goetz CG, Perez-Lloret S. Genetics of Neurogenic Orthostatic Hypotension in Parkinson’s Disease, Results from a Cross-Sectional In Silico Study. *Brain Sci*. 2023;13(3):506. <https://doi.org/10.3390/brainsci13030506>
29. Goldstein DS, Cheshire WP Jr. Roles of cardiac sympathetic neuroimaging in autonomic medicine. *Clin Auton Res*. 2018;28(4):397–410. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0547-6>
30. Yang YW, Hsieh TF, Li CI, Liu CS, Lin WY, Chiang JH, Li TC, Lin CC. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(3):e5921. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005921>
31. Liu H, Xie YM, Yi DH, Wang YY. Clinical and medicine characteristics of patients with Parkinson’s syndrome. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2014;39(18):3493–3498.
32. Cuenca-Bermejo L, Almela P, Navarro-Zaragoza J, Fernández Villalba E, González-Cuello AM, Laorden ML, Herrero MT. Cardiac Changes in Parkinson’s Disease: Lessons from Clinical and Experimental Evidence. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13488. <https://doi.org/10.3390/ijms222413488>
33. Mochizuki H, Ebihara Y, Ugawa Y, Ishii N, Taniguchi A, Nagamachi S, Shiomi K, Nakazato M. PR Prolongation and Cardiac 123I-MIBG Uptake Reduction in Parkinson’s Disease. *Eur Neurol*. 2015;74(1-2):107–111. <https://doi.org/10.1159/000439022>
34. Piqueras-Flores J, López-García A, Moreno-Reig Á, González-Martínez A, Hernández-González A, Vaamonde-Gamo J, Jurado-Román A. Structural and functional alterations of the heart in Parkinson’s disease. *Neurol Res*. 2018;40(1):53–61. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1390933>
35. Ozturk U, Ozturk O. Index of cardio-electrophysiological balance and Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(37):e35075. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035075>
36. Heranval A, Lefaucheur R, Fetter D, Rouillé A, Le Goff F, Maltête D. Drugs with potential cardiac adverse effects: Retrospective study in a large cohort of parkinsonian patients. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(4-5):318–323. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.11.007>
37. Renoux C, Dell’Aniello S, Khairy P, Marras C, Bugden S, Turin TC, Blais L, Tamim H, Evans C, Steele R, Dormuth C, Ernst P. Ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death with domperidone use in Parkinson’s disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):461–472. <https://doi.org/10.1111/bcp.12964>
38. Nishida N, Yoshida K, Hata Y. Sudden unexpected death in early Parkinson’s disease: neurogenic or cardiac death? *Cardiovasc Pathol*. 2017;30:19–22. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.06.001>
39. Menezes-Rodrigues FS, Menezes-Rodrigues FS, Scorza CS, Fiorini AC, Caricati-Neto A, Scorza CA, Finsterer J, Scorza FA. Sudden unexpected death in Parkinson’s disease: why is drinking water important? *Neurodegener Dis Manag*. 2019;9(4):241–246. <https://doi.org/10.2217/nmt-2019-0010>
40. Scorza FA, Cavalheiro EA, Scorza CA, Ferraz HB. Sudden unexpected death in Parkinson’s disease: Perspectives on what we have learned about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav*. 2016;57(Pt A):124–125. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.035>
41. Scorza FA, Guimarães-Marques M, Nejm M, de Almeida ACG, Scorza CA, Fiorini AC, Finsterer J. Sudden unexpected death in Parkinson’s disease: Insights from clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100001. <https://doi.org/10.1016/j.clin-sp.2021.100001>
42. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S, Imafuku I. Sudden death in Parkinson’s disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):149–152. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.060>