

ОБЗОР / REVIEW

**СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛКАТА
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

РЕЗЮМЕ

**СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО
НА БОЛКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ***Г. Стоянова-Пирот^{1,2}, Ив. Миланов¹*

¹ Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински университет – София
² Цурцах Кеър, Швейцария, Швейцария

ABSTRACT

**A CONTEMPORARY VIEW ON THE TREATMENT
OF PAIN IN PATIENTS WITH
PARKINSON'S DISEASE***G. Stoyanova-Piroth^{1,2}, I. Milanov¹*

¹ University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Medical University Sofia
² Zurzach care, Switzerland

Болката е един от най-често докладваните немоторни симптоми при болестта на Паркинсон със значително влияние върху качеството на живот на пациентите. Болката може да бъде свързана и несвързана с болестта (поради вторични заболявания). Етиологията на болката е мултифакторна, но въпреки натрупаните данни през последните години, точните патофизиологични механизми все още не са напълно изяснени. От друга страна, болката все още е недостатъчно диагностицирана в рутинната клинична практика. Понастоящем не съществува базиран на доказателства консенсус за лечение на ПБ-свързаната болка. Актуалните препоръки в голям процент се базират на алгоритмите за лечение на болка при други заболявания. Наред с оптимизирането на допаминергичната терапия, други фармакологични и нефармакологични стратегии могат да бъдат полезни.

Ключови думи: Болест на Паркинсон, болка

Двигателните симптоми (тремор, брадикинезия, ригидност) са основни за клиничната диагноза на Паркинсоновата болест (ПБ), но през последните години много изследователи насочиха вниманието си и към немоторните симптоми (НМС), които дори се при-

Pain is one of the most frequently reported non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD) with a significant impact on patients' quality of life. Pain can be related and non-related to the disease (due to secondary diseases). The aetiology of pain is multifactorial, but despite the accumulated data in recent years, the exact pathophysiological mechanisms are still not fully understood. On the other hand, pain is still underdiagnosed in routine clinical practice. Currently, there is no evidence-based consensus for the treatment of PD-related pain. The recommendations are mainly based on algorithms for the treatment of pain in other diseases. Along with optimizing dopaminergic therapy, other pharmacological and non-pharmacological strategies may be helpful.

Key words: Parkinson's disease, pain

знават за ключов фактор, определящ качеството на живот при пациентите с ПБ (21, 23).

Един от най-често срещаните НМС е болката, която според епидемиологични проучвания достига честота над 90% (3). При пациенти с ПБ болката е

многофакторна по произход. Наред с допаминергичния дефицит, промени в норадренергичните, серотонинергичните, глутаматергичните, опиоидергичните и ендоканабиноидни пътища могат да допринесат за развитието на болка (25).

Болката може да има ноцицептивен, невропатен и ноципластичен характер (22). Ноцицептивната болка възниква, като резултат от двигателните симптоми или е причинена от съпътстващи заболявания (напр. остеоартрит). Типични примери за ноцицептивна болка са мускулно-скелетната и висцералната (30). Невропатната болка е следствие предимно от специфичните за заболяването невродегенеративни промени, които засягат множество структури в ноцицептивния невроаксис (18). При ноципластичните болкови синдроми се наблюдава свръхактивиране на ноцицептивната система, но без данни за увреждане на соматосензорната система или за периферна активация на ноцицепторите, поради действителна или потенциална тъканна увреда (22). Ето защо, пациентите с ПБ могат да изпитват редица различни болкови синдроми, чието категоризиране се улеснява от инструменти, като King's PD Pain Scale (KPPS). Това е първата и до момента единствена скала за болката, разработена и утвърдена специално за ПБ (8). Скалата е преведена и валидирана на няколко езика, включително и на български (27). Базирана е на няколко класификации на болката при ПБ, изграждащи следните седем домейна: мускулно-скелетна болка; хронична болка; болка, свързана с флуктуации; нощна болка; оро-фациална болка; промяна на цвета, оток/подуване; коренчева болка (8).

Въпреки че болката е сред десетте най-тревожни за пациентите с ПБ симптома, тя все още не се диагностицира достатъчно в рутинната клинична практика. Това допълнително се усложнява от факта, че доказателствата от ниво I за стратегии за лечение са оскъдни (25). Настоящите препоръки до голяма

степен са основани на доклади за случаи и емпирични доказателства (24, 30). До момента, само при три медикамента е изследван аналгетичен ефект по отношение на ПБ-свързаната болка в двойно-слепи, рандомизирани, контролирани проучвания. Това са rotigotine, oxycodone-naloxone и duloxetine (25).

Поради доказаната тясна връзка между болката и допаминергичната невротрансмисия при ПБ, както и изхождайки от факта, че повечето пациенти съобщават за по-изразена болкова симптоматика по време на off периодите (25, 30), оптимизирането на допаминовата заместителна терапия се препоръчва, като първа стъпка. С тази стратегия може да се постигне облекчаване на болката, дължаща се на недостатъчен допаминергичен ефект (акинезия и/или ригидност), на болката, дължаща се на допаминергичен излишък (дискинезия и/или дистония) или на централната болка, която е допамин-респонзивна (2, 30). Целта е постигане на стабилни допаминергични плазмени нива.

Използването на допаминов агонист с удължено действие или вещества, намаляващи разграждането на доamina, като инхибитор на моноаминооксидаза тип В (MAO-B) или катехол-окси-метилтрансфераза (COMT)-инхибитори намаляват болезнените двигателни флуктуации през деня и нощта, както и ранната сутрешна акинезия. Приложението на levodopa-carbidopa интестинален гел чрез помпа също би могло да се обмисли (2).

Проучването RECOVER анализира ефекта на допаминовия агонист rotigotine върху двигателните симптоми, но използва болката, като критерий за изследване. RECOVER оценява неспецифичната болка в популация от пациенти с ПБ, които имат двигателни флуктуации в ранните сутрешни часове и нарушения на съня. От рандомизираните 287 пациента с ПБ, 246 (86%) завършват проучването. Данните показват, че rotigotine трансдермален пластир значително подоб-

ряват болката, като ефектът е отчетен с Likert-скалата и сравнен с плацебо група (29). Резултатите от post-hoc анализа на проучването предполагат, че подобрението на болката може отчасти да се дължи на ползите върху двигателните функции и съня (17).

Най-новите данни за ефекта на rotigotine върху свързаната с ПБ болка, като първична крайна точка потвърждават резултатите от изследването RECOVER. В проучването DOLORES, Rascol и съавтори показват общо подобрение в интензивността на болката в полза на rotigotine спрямо плацебо (с числена разлика от 0.76 точки от Likert-скалата). Скалата оценява тежестта на болката, като комбинация от всички видове ПБ-свързана болка. Post-hoc анализ показва подобрение на болката, свързана с флукуации. Този ефект е отчетен и чрез KPPS (домейн „Болка, свързана с флукуации“). Данните са в съответствие с тези за ефикасността на rotigotine по отношение на wearing-off симптомите и предполагат индиректен ефект върху болката, резултат от подобрението на двигателната симптоматика. Тъй като DOLORES завършва като пилотно проучване, резултатите от него могат да се интерпретират само, като дескриптивни (24). Според International Parkinson and Movement Disorders Society Evidence Based Medicine (MDS-EBM) Committee аналгетичната ефикасност на rotigotine остава със статус „изследва се“ (26).

Допаминовият агонист apomorphine би могъл да облекчи off-болката при някои пациенти (4), но въпреки това, неговите аналгетични ефекти остават спорни. Публикуваното през 2011-та година двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано проучване не открива значителни промени нито в субективните и обективни болкови прагове, нито в болково-индуцираната мозъчна активност при изследваните 25 паркинсоника в сравнение с плацебо (9).

Наскоро проведено проучване от типа open-label показва, че 12-седмично лечение със safinamide значи-

телно намалява KPPS-общия резултат при 13 пациента с двигателни флукуации. Предполага се директен (чрез специфичен за веществото аналгетичен ефект) и индиректен (поради цялостното подобрение на двигателните симптоми) ефект на този MAO-B инхибитор (13). Подобни резултати показва и по-новото многоцентрово, проспективно, отворено проучване, включващо 27 пациента с ПБ и двигателни флукуации (15) на 6-месечно лечение със сафинамид в едното рамо. В дългосрочен план (след 24 седмици и след две години), значително по-нисък прием на обезболяващи медикаменти и подобрение на мускулно-скелетната болка е регистрирано при паркинсонци, приемащи safinamide в сравнение с плацебо групата (post-hoc анализ на проучвания 016, 018 и SETTLE) (5, 6). Очакват се резултатите от наскоро завършилото международно, многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване, фаза IV, оценяващо за първи път аналгетичната ефикасност на safinamide при 71 пациенти с ПБ на стабилна доза леводопа, страдащи от двигателни флукуации и хронична ПБ-болка (ClinicalTrials.gov, идентификационен номер: NCT03841604).

Интерес представлява и едно проучване в ход, което изследва аналгетичния ефект при болка, свързана с флукуации (домейн 3 от KPPS) между изходното ниво и след 24-седмично лечение с COMT-инхибитора от трето поколение opicapone (7).

Amantadin би могъл да бъде от полза при болестена дискинезия, но все още липсват данни (2).

Едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано пилотно проучване при пациенти с ПБ и различни подтипове болка в крайниците, показва значително намаляване на болковият скор, след 4-седмично инжектиране на botulinum toxin (BTX). Въпреки това, този ефект не се различава значително от плацебо (1). Анализ на подгрупите разкрива по-голямо облекчаване на дистонната болка в сравнение с

мускулно-скелетната. Към настоящия момент в друго двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано проучване се анализира ефекта на BTH A конкретно върху болката, свързана с дистония на краката (KPPS, домейн 3, въпрос 5) (ClinicalTrials.gov идентификационен номер NCT04277247). При резистентна на терапия дистония може също да се прибегне до дълбоко-мозъчна стимулация на субталамичното ядро (2).

Единственото проведено до сега проучване от рода мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано фаза 2 с oxycodone-naloxone с удължено освобождаване (в съотношение 2:1) – PANDA, доведе само частично до желаните резултати (28). При паркинсонци с хронична и поне един вид тежка болка се наблюдава тенденция след 16 седмици към намаляване на средната, 24-часова болка в сравнение с плацебо групата (средна разлика – 0,6 точки от скалата на Likert, $p=0,058$). Trenkwalder и съавтори подчертават потенциалната ефикасност на медикамента, с добавена полза за пациентите с ПБ, страдащи от мускулно-скелетни и нощни болки, но проучването има редица ограничения. Пациентите, които са взели участие, са били само с тежка болка, а както и самите автори предполагат, оценката на промяна при по-слаба болка, може би ще даде по-точна информация за ефекта от това лечение. Също така, максимално позволената доза в проучването е била в ниския диапазон на използваната при пациенти с хронична болка. Друго важно ограничение е използването на леводопа в спешни случаи, което може да доведе до погрешно оценяване. Проучването показва и голям плацебо-отговор. MDS-EBM Committee класифицира oxycodone-naloxone с удължено освобождаване, като „възможно полезен“ за лечение на хронична ПБ-свързана болка (26, 28).

Позитивен ефект върху централната болка може да се очаква освен от oxycodone-naloxone още и от активиращите йонните канали антиконвулсанти

gabapentin и pregabalin, поради намаляване освобождаването на възбуждащия невротрансмитер глутамат. Клинични данни все още липсват (2).

Трициклически антидепресанти или duloxetine (селективен антидепресант, инхибитор на обратното захващане на серотонин и норадреналин) също се препоръчват за лечение на невропатна болка. Трициклическите антидепресанти често влошават когнитивните способности, особено при по-възрастни пациенти с ПБ и може да причинят седация. Ако приложението им е необходимо, за предпочитане са ниски дози с вечерен прием (2).

В наскоро проведеното рандомизирано, контролирано проучване с duloxetine, промяната в болката, оценена с визуално-аналоговата скала (VAS) между изходното ниво и 12-та седмица, не се различава значително между рамото с duloxetine и контролното рамо с плацебо. Така, проучването не успява да потвърди благоприятния ефект на медикамента върху VAS-скоровеите на ПБ-свързаната болка след десет седмици лечение, наблюдаван по-рано в отворено проучване (10, 16). Все пак антидепресантът би могъл да намери приложение при централна болка (10). Позитивен ефект върху централната болка имат също rotigotine, както и нефармакологични подходи, като акупунктура (2), психотерапия (11).

Локални терапии с лидокаинови пластири или capsaicin може да се опитат при периферна невропатна болка (2).

Въпреки че са най-често използваните обезболяващи медикаменти сред пациентите с ПБ и болка, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) може да не са полезни при рецидивираща или хронична болка (3, 14). Интересно е обаче, че съвместното приложение на заредени с rotigotine микросфери, инжектирани интрамускулно с paracetamol или tramadol, упражнява синергична аналгезия в предклиничен модел на възпалителна болка (20). Тъй като е

доказано, че плазмените нива на интерлевкин-1 са повишени при паркинсонци с хронична болка в сравнение със здрави индивиди, може би тази стратегия би била ефективна. Необходими са данни от клинични изпитвания (19).

Пероралният, централнодействащ аналгетик с комбинирани опиоидни и норадренергични свойства – tapentadol, демонстрира терапевтичен потенциал в едно ретроспективно проучване сред 21 пациента с ПБ. Средният 24-часов интензитет на болката, измерен с Likert-скалата, намалява значително от изходното ниво до месец 1, 3 и 6 от лечението (12).

Първи избор на лечение при мускулно-скелетна (ноцицептивна) болка са болкоуспокояващи, като НСПВС – ibuprofen и diclofenac, metamizol или цикло-оксигеназа (COX)-2 инхибитори. Комбинацията oxycodone-naloxone също би могла да бъде приложена. Полезен ефект може да се очаква и от физиотерапия, йога или инжектиране на ВТХ в тригерни точки (2).

При ноцицептивна висцерална болка, напр. болезнен запек или дефекация е важно пациентите да приемат поне 1,5 литра течности на ден, да останат физически активни и да избягват храни или медикаменти (опиати), предизвикващи запек. Вещества, като macrogol, lactulose също могат да намерят приложение (2). При болезнен миотонус или спазми на хранопровода, пилора, аналния сфинктер или при болезнена детрузорна хиперактивност на пикочния мехур може да се приложи ВТХ. Болезнената детрузорно-сфинктерна дисинергия или задържането на урина може да реагират на $\alpha 1$ -адренорецепторен антагонист и/или за предпочитане селективни към пикочния мехур антихолинергетици (2).

Ортостатичната хипотония може да причини главоболие или болка във врата („coat hanger“). При пациенти с такива оплаквания, съпътстващата антихипертензивна терапия трябва да се коригира и да се предприемат допълнителни мерки, като физически

упражнения, (богат на сол) прием на течности, носене на компресионни чорапи втори клас. Прилагане на вещества, като midodrin, fludrocortison или, в тежки случаи L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine се препоръчва (2)

В заключение, въпреки наличните данни от проучвания, все още липсват основания на доказателства стратегии за фармакологично лечение на болка, свързана с ПБ. От първостепенно значение за успешното лечение е правилното диференциране на видовете ПБ-свързана болка.

Литература

1. Bruno, V., Freitas, M.E., Mancini, D., Lui, J.P., Miyasaki, J., Fox, S.H. Botulinum Toxin Type A for Pain in Advanced Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45, 1, 23-29.
2. Buhmann, C., Kassubek, J., Jost, W.H. Management of Pain in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons. Dis.*, 2020, 10, S37–S48.
3. Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W. et al. Pain in Parkinson disease: a crosssectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*, 2017, 264, 758-769.
4. Carbone, F., Djamshidian, A., Seppi, K., Poewe, W. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs*, 2019, 33, 9, 905-918.
5. Cattaneo, C., Barone, P., Bonizzoni, E., Sardina, M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a post-hoc analysis. *J. Parkinsons Dis.*, 2017, 7, 1, 95-101.
6. Cattaneo, C., Kulisevsky, J., Tubazio, V., Castellani, P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv. Ther.*, 2018, 35, 4, 515-522.
7. Chaudhuri, K. R., Odin, P., Ferreira, J. J., Antonini, A., Rascol, O., Kurtis, M. M., Storch, A., Bannister, K., Soares-da-Silva, P., Costa, R., Magalhães, D., & Rocha, J. F. Opicapone versus placebo in the treatment of Parkinson's disease patients with end-of-dose motor fluctuation-associated pain: rationale and design of the randomised, double-blind OCEAN (OpiCapone Effect on motor fluctuations and pAiN) trial. *BMC neurology*, 2022, 22, 1, 88.
8. Chaudhuri, K.R., Rizos, A., Trenkwalder, C. et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An

- international validation. *Mov Disord*, 2015, 30, 1623-1631.
9. Dellapina, E., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., Pourcel, L., Galitzky, M., Calvas, F. et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 2011, 26, 1, 153-157.
 10. Djaldetti, R., Yust-Katz, S., Kolianov, V., Melamed, E., Dabby, R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2007, 30, 4, 201-205.
 11. Edinoff, A., Sathivadivel, N., McBride, T., Parker, A., Okeagu, C., Kaye, A. D., Kaye, A. M., Kaye, J. S., Kaye, R. J., M Sheth, M., Viswanath, O., & Urts, I. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology international*, 2020, 12, 3, 61-76.
 12. Freo, U., Furnari, M., Ori, C.. Effects of tapentadol on pain, motor symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *J. Pain Res.*, 2018, 11, 1849-1856.
 13. Geroin, C., Di Vico, I.A., Squintani, G., Segatti, A., Bovi, T., Tinazzi, M. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J. Neural. Transm.*, 2020, 127, 8, 1143-1152.
 14. Ghosh, P., Imbriani, P., Caputi, N., Natoli, S., Schirinzi, T., Di Lazzaro, G. et al. A dual Centre study of pain in Parkinson's disease and its relationship with other non-motor symptoms. *J. Parkinsons Dis.*, 2020, 10, 4, 1817-1825.
 15. Grigoriou, S., Martínez-Martín, P., Chaudhuri K.R., Rukavina, K., Leta, V., Hausbrand, D, Falkenburger, B., Odin, P., Reichmann, H. Effects of safinamide on pain in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2021, 11, 10, e2336.
 16. Iwaki, H., Ando, R., Tada, S., Nishikawa, N., Tsujii, T., Yamanishi, Y., et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2020, 414, 116833.
 17. Kassubek, J., Chaudhuri, K.R., Zesiewicz, T. et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol*, 2014, 14, 42.
 18. Lawn, T., Aman, Y., Rukavina, K., et al. Pain in the neurodegenerating brain: insights into pharmacotherapy for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Pain*, 2021, 162, 999-1006.
 19. Li, D., Song, X., Huang, H., Huang, H., Ye, Z. Association of Parkinson's disease related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor-alpha. *Neurosci. Lett.*, 2018, 683, 181-184.
 20. Li, T., Wang, T., Wang, L., Liu, R., Zhang, L., Zhai, R., et al. Antinociceptive effects of rotigotine-loaded microspheres and its synergistic interactions with analgesics in inflammatory pain in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, 891, 173693.
 21. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M.M., et al. The impact of nonmotor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26, 399-406.
 22. Mylius, V., Perez Lloret, S., Cury, R.G., et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, 2021, 162, 4, 1201-1210.
 23. Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30, 1591-1601.
 24. Rascol, O., Zesiewicz, T., Chaudhuri, K.R., et al. A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-associated chronic pain. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56, 852-861.
 25. Rukavina, K., Cummins, T.M., Chaudhuri, K.R., Bannister, K. Pain in Parkinson's disease: Mechanism-based treatment strategies. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2021, 15, 2, 108-115.
 26. Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., et al.. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease: an evidence-based medicine review. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 2019, 34, 2, 180-198.
 27. Stoyanova-Piroth, G., Milanov, I., & Stambolieva, K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale. *BMC neurology*, 2021, 21, 1, 357.
 28. Trenkwalder, C., Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Rascol, O., Ehret, R., Valis, M., et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2015, 14, 12, 1161-1170.
 29. Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*, 2011, 26, 90-99.

30. Wasner, G., Deuschl, G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. Nat Rev Neurol., 2012, 17, 8, 5, 284-94.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Г. Стоянова-Пирот

УМБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Д-р Любен Русев“ 1

София 1113, България

e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. G. Stoyanova-Piroth

UMBALNP „St. Naum“

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113, Bulgaria

e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com