

FÁJDALOM PARKINSON-KÓRBAN: NEUROPATHIÁS SZEREK INTERAKCIÓI, MELLÉKHATÁSAI

DR. SZOK DÉLIA

SZTE-SZAB 224. Neurológiai Kerekasztal (ONLINE)

2021. április 28.

PARKINSON-BETEGSÉG

- **Mozgászavar**

Extrapiramidális
motoros rendszer

FÁJDALOM

- **Érzészavar**

Szomatoszenzoros
rendszer

MINDKETTŐ: idegrendszeri zavar

A FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS JOGI SZABÁLYOZÁSA

A fájdalom csillapítása minden ember alapvető **joga** és minden orvos alapvető **kötelessége!**

1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről

Az egészségügyi ellátáshoz való jog

6.§ Minden betegnek joga van ... **fájdalmának csillapításához** és szenvedéseinek csökkentéséhez.

1998, kormányrendelet:

A fájdalomcsillapító terapiáról a beteg nem mondhat le akkor sem, ha a betegségére vonatkozó kezelést visszautasítja.



Parkinsonismus nem-motoros tünetei

ALVÁSBETEGSÉGEK

- Nyugtalan lábak
- REM-alvás viselkedési zavar
- Nem-REM-alvás alatti mozgászavarok
- Excesszív nappali álmoság
- Élénk álmodás
- Insomnia
- Alváshoz kapcsolt légzészavarok

NEURO-PSZICHIÁTRIAI TÜNETEK

- Depresszió, apathia, anxietás
- Anhedonia
- Figyelemzavar
- Hallucinációk
- Demencia
- Obszesszív viselkedés
- Confusio
- Delírium
- Pánik rohamok

Parkinsonismus nem-motoros tünetei

VEGETATÍV TÜNETEK

- Vizeelési zavar
- Izzadás
- Ortosztatikus hipotenzió
 - „Coat-hanger” **fájdalom**
- Szexuális diszfunkció
- Szemszárazság (xerophthalmia)

GASTROINTESTINALIS TÜNETEK

- Nyáladzás
- Ízérzészavar
- Dysphagia, fulladozás
- Reflux-betegség
- Hányinger
- Vizeelési zavar
- Székrekedés/Széklet inkontinencia

Parkinsonismus nem-motoros tünetei

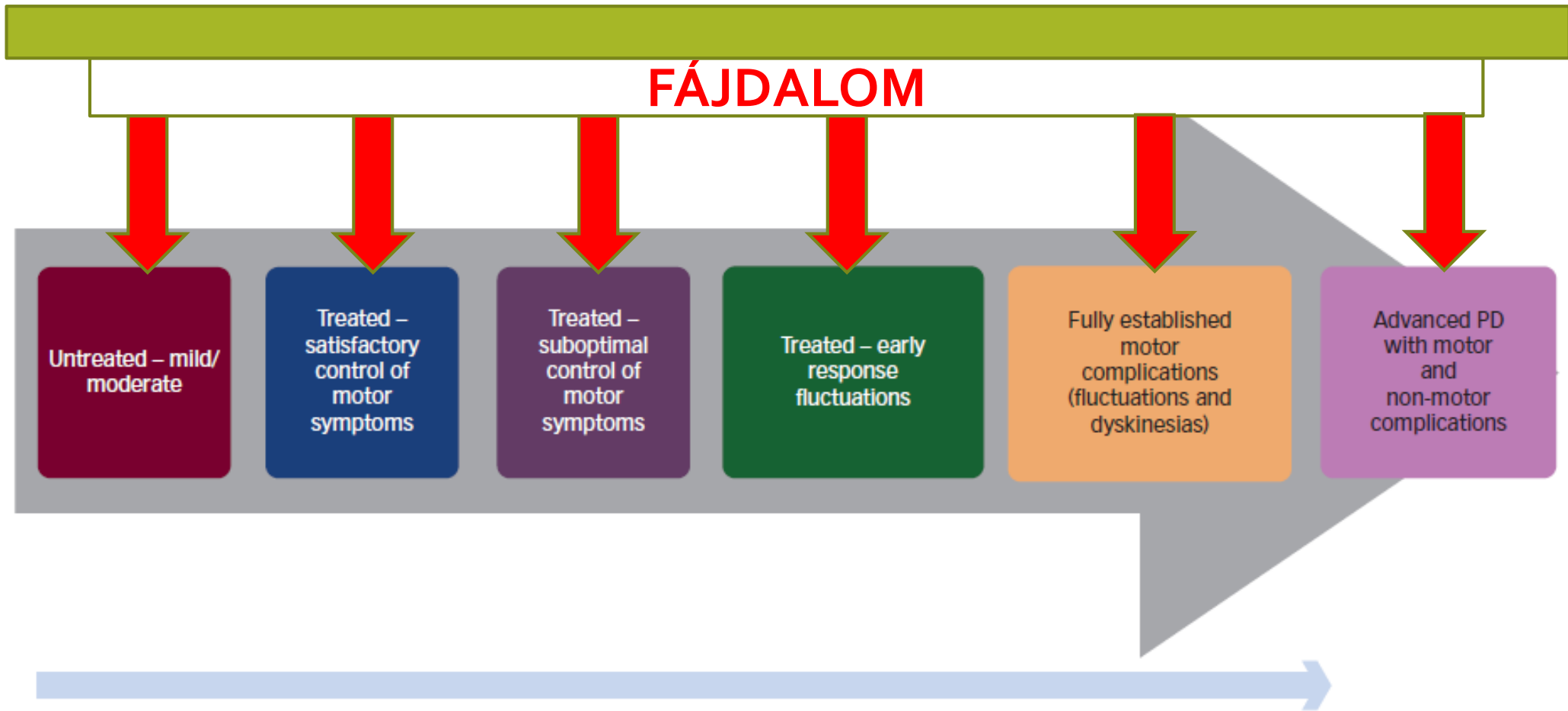
SZENZOROS TÜNETEK

- **Fájdalom (krónikus)**
 - a leggyakoribb nem-motoros PS tünet
- Paraesthesia
- Szaglászavar

EGYÉB

- Fatigue
- Kettőslátás
- Homályos látás
- Seborrhoea
- Hízás // Fogyas

A fájdalom időbeli megjelenése PD-ben



PD-Pain Classification System



"QR code" for accessing the on-line application for the PS-PCS

- Step 1**
- Has your pain started or become more severe after the initiations of the PD symptoms?
 - Is your pain aggravated when rigidity, tremors or slowness of movements are more intense?
 - Is your pain associated with excessive, abnormal movements (choreatic dyskinesia)?
 - Is your pain somehow improved when PD medications are taken?



Step 2

PD-unrelated pain

PD-related pain

- Nociceptive pain**: Nociceptive pain (DN4 questionnaire is negative): by definition, it includes instances when joint, fascia, enthesis tendons or muscle palpation are painful or tender. Nociceptive information is being conveyed by the activation of somatic nociceptors due to muscle contractions, rigidity or spasms. It includes: pain due to motor status fluctuations such as off-period pain (morning pain, wearing off pain, beginning of dose pain, end of dose pain), as well as painful dystonic spasms (early morning dystonia, off period dystonia, beginning of dose dystonia, end of dose dystonia) as well as peak of dose pain. Myofascial pain syndrome, cost hanger headache and localized (shoulder) or regional pain syndromes are included here.
- Neuropathic pain**: Neuropathic pain: DN-4 questionnaire positive: includes central (SNC) or peripheral (PNS) neuropathic pain.
- Nociplastic pain**: Nociplastic pain: DN4 questionnaire is negative AND no evidence of primary inflammation/MSK/joint pain, or any of the nociceptive pain etiologies above: There are clear hyper/hypo-dopaminergic fluctuations with main non-motor neuropsychiatric manifestations predominating the clinical picture where one frequently faces crises or flares of profuse sweating, dysphoria, feelings of inner restlessness, motor agitation, wandering, with pain frequently present at the abdomen, with deep location or in the face, or in some instances ill localized and rapidly moving location. It includes dopaminergic agonist withdraw syndrome, dopamine dysregulation syndrome, leg motor restlessness, anti-motor OFF.

Step 3

- Pain intensity 0-10
- x
- Pain frequency 1-3
- x
- Impact on daily living 1-3
-

Step 3: PD-PCS score : _____ (0 to 90)



Krónikus fájdalom osztályozása

(IASP, 2019)

KRÓNIKUS FÁJDALOM

Krónikus elsődleges fájdalom szindrómák	Krónikus másodlagos fájdalom szindrómák
Krónikus kiterjedt fájdalom (pl. fibromyalgia)	Krónikus tumoros fájdalom
Komplex regionális fájdalom szindróma	Krónikus poszt-operatív vagy poszt-traumás fájdalom
	Krónikus neuropátiás fájdalom
Krónikus elsődleges fejfájás vagy arcfájdalom	Krónikus másodlagos fejfájás vagy arcfájdalom
Krónikus elsődleges viszcerális fájdalom	Krónikus másodlagos viszcerális fájdalom
Krónikus elsődleges muszkuloszkeletális fájdalom	Krónikus másodlagos muszkuloszkeletális fájdalom

Krónikus fájdalom

ICD-11 (WHO)



<https://www.who.int/>

- 2019, WHO: *International Classification of Diseases-11 (ICD-11) új kiadása*
 - ez az első ICD, ami tartalmazza a **krónikus fájdalmat** (mint tünet vagy betegség)
- DEFINÍCIÓ: a **krónikus fájdalom** 3 hónapnál hosszabb ideig fennálló vagy visszatérő fájdalom

Krónikus neuropátiás fájdalom osztályozása

(IASP, 2019)



www.iasp-pain.org

KRÓNIKUS NEUROPÁTIÁS FÁJDALOM (Krónikus másodlagos fájdalom szindróma)	
Krónikus perifériás neuropátiás fájdalom	Krónikus centrális neuropátiás fájdalom
Trigeminus neuralgia	Krónikus centrális neuropátiás fájdalom <i>gerincvelői sérülés</i> következtében
Perifériás idegsérülést követő krónikus neuropátiás fájdalom	Krónikus centrális neuropátiás fájdalom <i>agyi sérülés</i> következtében
Fájdalmas polyneuropathia	Krónikus centrális <i>post-stroke</i> fájdalom
Poszt-herpeszes neuralgia	Krónikus centrális neuropátiás fájdalom <i>sclerosis multiplex</i> ben
Fájdalmas radiculopathia	

Scholz et al. *Pain* (2019)

Neuropátiás fájdalom

- Definíciója: *a szomatoszenzoros idegrendszer zavara következtében létrejövő fájdalom*
- Gyakorisága: *a népesség 7-8%-át érinti*
- Tünetei: *égő fájdalom, zsibbadásérzés, allodynia*
- Diagnosztikája: *anamnézis & fájdalom-kérdőívek*
 - *DN4 (>4/10) & painDETECT kérdőív (>19/38 scores)*
- Kezelése: *antidepresszánsok (TCA, SNRI)*
antiepileptikumok (GBPs)

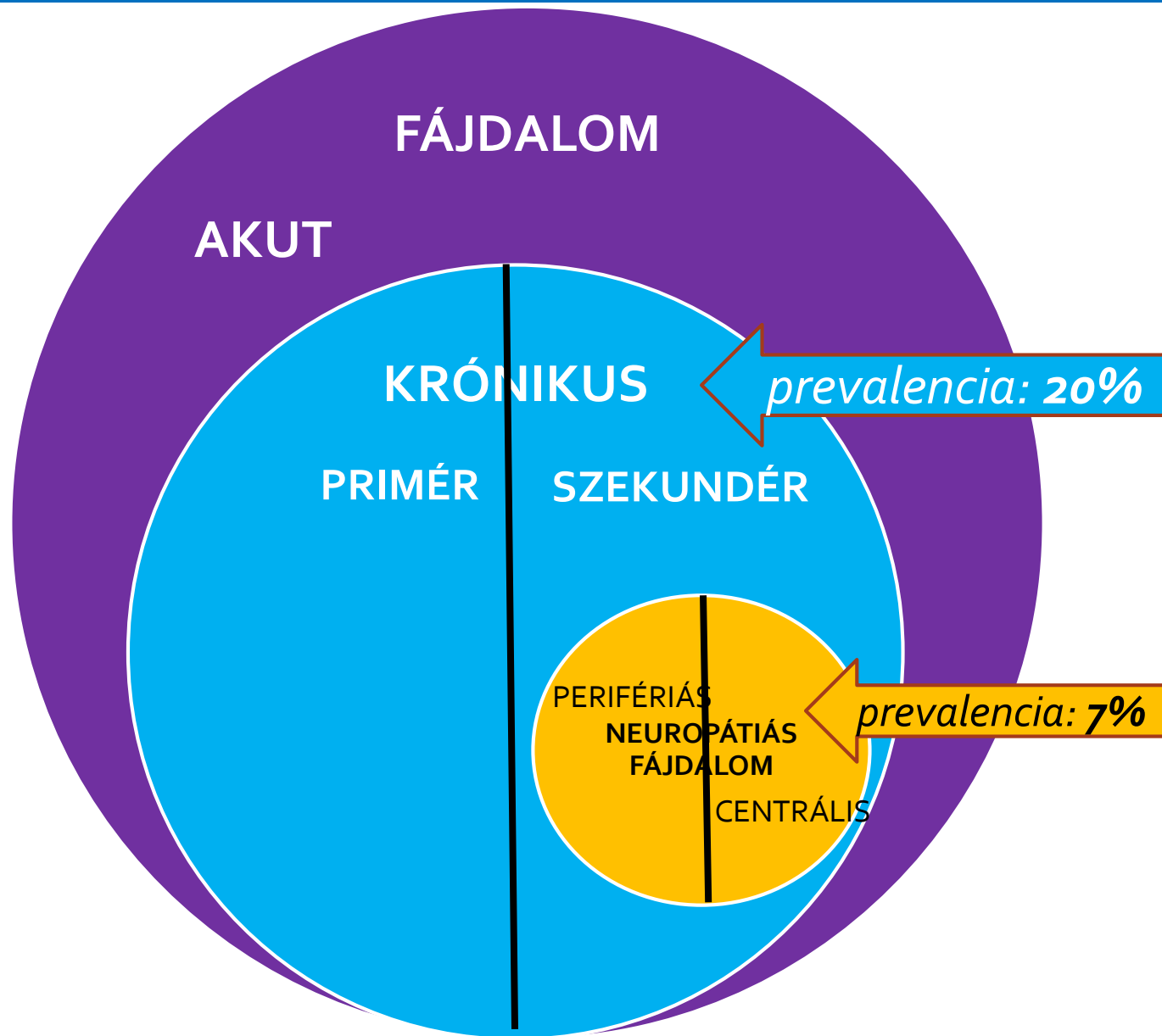


nem NSAID !!!

Parkinsonismus & fejfájás

(n=436 PD patients & 401 control persons)

- PD patients: lower **migraine** lifetime-prevalence (9.6% vs. 18.0%) & 1-year prevalence (6.7% vs. 11.0%) vs. controls
- **Headache** lifetime & 1-year prevalence: did not differ
- PD patients with headaches or migraine:
 - **reduction** in intensity & frequency of their **headaches and migraine after the onset of PD** vs. controls with headaches or migraine
- PD patients with migraines: a higher rate of depression & sleep disturbance
- **Conclusion:**
 - Headache and **migraine severity reduced** after PD onset.
 - Presence of **migraine** was associated **with sleep disturbances & depression** in PD patients.

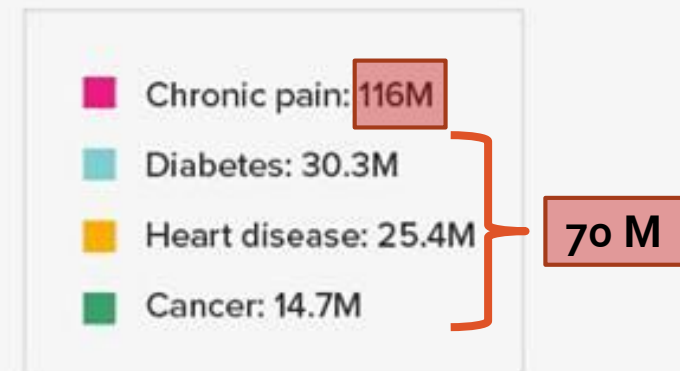


PAIN IN AMERICA



More than **30%** of Americans are living with some form of chronic or severe pain.

MORE PEOPLE LIVE WITH **CHRONIC PAIN** THAN **CANCER, HEART DISEASE, AND DIABETES, COMBINED.**



Sources: National Institutes of Health (NIH), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Institute of Medicine

Epidemiológiai adatok

- **Parkinsonismus:** - népesség **3%**-a (65 éves kor)
- népesség **5%**-a (85 éves kor fölött)
- Nemi megoszlás: risk of PD 1.5x higher in **men** > women
- **Incidencia:** increasing in both men and women

- **Krónikus fájdalom:** - népesség **20%**-ában
- **Neuropátiás fájdalom:** - népesség **7-8%**-ában



Fájdalomtípusok Parkinson-betegségben

➤ PD-asszociált vagy nem

➤ Dystoniás vagy nem

- Motoros fluktuációhoz köthető („*early morning dystonia*”)

➤ Elsődleges vagy másodlagos

- Musculoskeletális fájdalom (primér // szekundér)
- Neuropátiás fájdalom (perifériás vagy centrális) (szekundér krónikus fájdalom)

➤ Egyéb

- Viscerális fájdalom
- Szájüregi fájdalom („*burning-mouth syndrome*”)
- Genitális fájdalom

PD-related pain: in 77% of the patients

1. nociceptive pain (55%)
2. neuropathic pain (16%)
3. nociplastic pain (22%)

PD-unrelated pain: in 22%

Fájdalomtípusok Parkinson betegségben

- **musculoskeletális fájdalom (45-90% !!!)**

(frozen shoulder, low back pain, arthritis, osteoporosis)

- gyöki fájdalom (27%)

- **neuropátiás fájdalom (16-22% !!)**  **7-8%** (átlagpopulációban)
(perifériás vagy centrális)

- dystoniához kapcsol
- rigor/bradykinesia-hoz kapcsol
- akathiziás diszkomfort
- nyugtalan lábak



Kérdés: Miért gyakoribb a krónikus fájdalom PD-ben, mint az átlagpopulációban ??

- **PD pathology** is thought to have a modulating effect on **pain sensation**, which could amplify pain
- Supposed pathomechanisms:
 - degeneration of nigro-striatal dopaminergic pathways
 - alterations of CNS extra-striatal neurotransmitter pathways:
 - **dopaminergic**
 - **non-dopaminergic**: noradrenergic, serotonergic, glutamatergic, opioidergic, endocannabinoid circuits

Edinoff et al. *Neurol Int* (2020)

Rukavina et al. *Curr Opin Support Palliat Care* (2021)



PD-asszociált fájdalom gyógyszeres kezelése

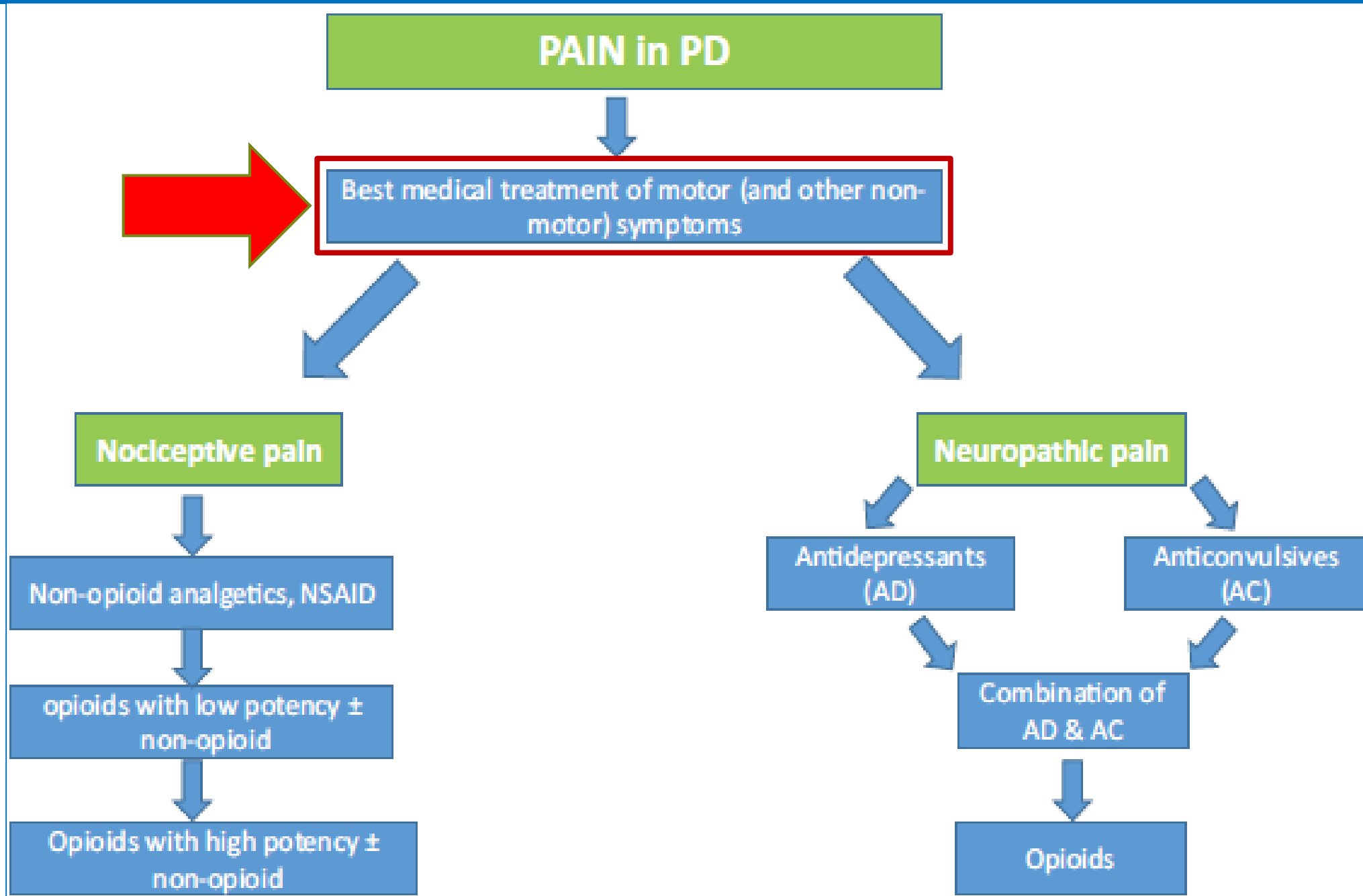
- PD-gyógyszerekkel (dopaminerg szerek)
- nem-PD gyógyszerekkel

- **Neuropátiás fájdalom:**

- **Antiepileptikumok (AE)**
(gabapentinoidok:
gabapentin, pregabalin)
- **Antidepresszánsok (AD)**
(TCA: amitriptylin
SNRI: duloxetin, venlafaxin)
- **AE + AD kombinációk**
- **Opioidok** (pl. tramadol)

- **Musculoskeletális (nociceptív) fájdalom:**

- **Non-opioid analgetikumok (NSAIDs)**
- **Opioidok**
- **Fájdalmas dystonia & Sialorrhea:**
 - **Botulinum neurotoxin-A**



Krónikus fájdalom kezelése PD-ben

Gyógyszeres terápia

- **Dopamine-receptor agonists** (pramipexol, ropinirol, rotigotine; apomorphine)
- Paracetamol, NSAIDs, COX-2 inhibitors
- Opioids (oxycodone, tramadol, codeine)
 - **tapentadol** (a central-acting oral analgesic: opioid/ μ -opioid receptor agonist + noradrenergic/NRI)
 - **Targinact®** (oxycodone-opioid agonist + naloxone-opioid antagonist)
- Anticonvulsants (gabapentin/pregabalin, lamotrigin, carbamazepin)
- Antidepressants (TCAs & SNRIs)

Nem-gyógyszeres terápia

- **Deep brain stimulation (DBS)** of subthalamic nucleus (STN)
- **Massage therapy (CAM)**
 - may stimulate *vagal activity*, promoting reduced anxiety and pain, as well as increasing levels of *serotonin*
- Rehabilitation therapy
- Physical therapy

Pain Type	Treatment
Musculoskeletal	Acetaminophen NSAIDs Targinact <hr/> Exercise and physical therapy Massage therapy Yoga
Peripheral and Central Neuropathic Pain	Carbidopa-Levodopa Pramipexole Apomorphine MAOI-B, like safinamide <hr/> Targinact Tapentadol SNRIs <hr/> DBS rTMS SCS Pallidotomy
Dystonic	Apomorphine Botulinum toxin DBS
Akathisia	Rotigotine

Pharmacologic

Dopamine Agonists
Anti-depressants (e.g., SSRIs, SNRIs, MAOIs-B, TCAs)
Anti-convulsant (e.g., gabapentin, pregabalin)
NSAIDs
Opioids
Botox

Interventional

Deep Brain Stimulation (DBS)
Spinal Cord Stimulators
Repetitive trans-cranial magnetic stimulation
Electrotherapy
Pallidotomy

Complementary & Alternative

Massage Therapy
Acupuncture
Physical Exercise
Yoga
Cannabis

Pain in Parkinson's disease: Mechanism-based treatment strategies

- **Chronic pain**: one of the *top ten* most bothersome symptoms in PD patients
- Evidence-based treatment strategies are lacking
- Multifaceted nature of PD-related pain
- Research findings highlight the **analgesic effects** of **dopaminergic & opioidergic** medication for certain subtypes of PD-related pain
- **Evidence-based personalized pain-treatment plans** for optimal analgesic relief



GYÓGYSZER- INTERAKCIÓK

Parkinson-beteg gyógyszerlistája

Parkinsonos betegek:

Idős korosztály – sok betegséggel +
gyógyszerekkel

- **PD gyógyszer(ek)** (dopaminerg)
 - I. levodopa (+entacapone)
 - II. DA-receptor agonista
 - III. MAO-B gátló (rasagilin)
- **PD-asszociált komorbiditások:**
 1. Depresszió (**SSRI**)
 2. Szorongás (**BDZ**)
 3. Alvászavar (**Z-szer**)
 4. Demencia (**AChE-INH**)
 5. Zavartság (**antipsychoticum**)

- **Kezelt társbetegségek:**
 6. Hypertonia (**ARB + CCI**)
 7. Diabetes mellitus (**metformin**)
 8. Dyslipidaemia (**statin**)
 9. Atherosclerosis (**TAG**)
 10. Szívbetegség, PF (**KVA, DOAC**)
 11. Gyomorvédelem (**PPI**)
 12. **vitaminok, étrendkiegészítők (!)**
- **Krónikus fájdalom /Neuropátiás fájdalom:**
 13. NSAID-ok, opioidok
 14. **gabapentinoidok, TCA, SNRI**

Terápiás cél

PS +Újabb diagnózis (pl. **krónikus fájdalom**)

- Csökkenteni - vagy legalábbis NEM növelni - a gyógyszerek számát
- CSAK a mindenképpen szükséges & bizonyítottan hatékony gyógyszereket adjuk !!
 - a legkisebb hatékony dózisban
- A kezelés időtartama: hónapok-évek
- Polypragmasia
- Iatrogénia
- A beteg adherenciájának növelése

Mi lehet egy megoldási lehetőség?

➤ pl. „2 az 1-ben”:

- depresszió + neuropátiás fájdalom:

 - SNRI vagy TCA

- PS + RLS + neuropátiás fájdalom:

 - gabapentin

➤ nem-gyógyszeres terápiák