

Neuromodulačné techniky v riešení vertebrogénnych bolestivých syndrómov

MUDr. Róbert Rapčan, PhD., MBA, FIPP¹, doc. MUDr. Igor Martuliak, PhD., MPH², MUDr. Jan Lejčko³, MUDr. Róbert Illéš, PhD., MPH⁴, MUDr. Michal Krajčovič⁴, MUDr. Ladislav Kočan, PhD.⁵

¹EuroPainClinics, Bardejov

²Algeziologická klinika SZU, FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³Centrum pro léčbu bolesti ARK, FN Plzeň

⁴Neurochirurgické oddelenie, Nemocnica svätého Michala, a. s., Bratislava

⁵Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice

Neuromodulačné techniky predstavujú paletu terapeutických postupov s rozličnými možnosťami ovplyvňovania dráh bolesti. Jedná sa buď o aplikáciu vybraného liečiva, alebo pôsobenie elektrického signálu v blízkosti periférneho (PNS) alebo centrálného nervového systému (CNS), ktorým sa moduluje vnímanie bolesti. Aplikácia farmák do epidurálneho alebo subarachnoidálneho priestoru sa využíva ako súčasť katetrizačných techník s kontinuálnym podávaním liečiva. Druhú skupinu tvoria vyspelé neurostimulačné systémy, pri ktorých elektrický signál na úrovni PNS alebo CNS zložitým účinkom ovplyvňuje vedenie a percepciu bolesti. Napriek mnohým teóriám založeným na experimentálnych výsledkoch, ich patofyziologický mechanizmus účinku nie je doteraz jednoznačne vysvetlený. Dominantné postavenie medzi neurostimulačnými technikami v liečbe chronickej bolesti predstavujú techniky založené na stimulácii miechových štruktúr, dorzálnych ganglií a periférnych nervov založených na aplikácii elektród do zadného alebo aj predného epidurálneho priestoru. Táto terapeutická metóda je určená pre rezistentné chronické bolestivé stavy, ako napríklad komplexný regionálny bolestivý syndróm (KRBS), syndróm zlyhanej operácie chrbtice (failed back surgery syndrome, FBSS) a iné, po vyčerpaní ostatných liečebných možností. Typy miechových stimulátorov sa líšia hlavne v použití rozličných frekvencií v rámci nastavenia stimulačných parametrov a v použitom type generátora elektrických impulzov. Dnes je rozlišovacím parametrom aj kompatibilita systémov s magnetickou rezonanciou. Neuromodulačné techniky predstavujú dôležitý nástroj liečby refraktérnej chronickej bolesti. U správne indikovaných pacientov s dobre fungujúcou miechovou stimuláciou dochádza k výraznému zlepšeniu kvality života a redukcii vedľajších účinkov farmakoterapie. Cieľom práce je opísať problematiku neuromodulačnej liečby a jej súčasných výsledkov.

Kľúčové slová: neuromodulácia, miechová stimulácia, intratekálna pumpa.

Neuromodulation techniques in the management of vertebrogenic pain syndromes

Neuromodulation techniques represent a spectrum of therapeutic approaches with various options to influence the pain pathways. It can be either the application of the chosen medication or the action of electrical signals in the vicinity of the peripheral (PNS) or central nervous system (CNS), by which the perception of pain is modulated. The application of medications into the epidural or subdural space is commonly used as a part of catheterisation techniques with a continuous administration of the chosen medication. The second group is made up of modern neurostimulation systems, during which electrical signals at the level of the PNS or CNS affect the conduction and perception of pain in a complex manner. Despite numerous theories based on experimental results, their pathophysiological mechanism of action has not yet been fully explained. The dominant role among neurostimulation techniques in the management of chronic pain, for example in the cases of complex regional pain syndrome (CRPS), failed back surgery syndrome (FBSS) and others, belongs to the techniques based on the stimulation of spinal structures, dorsal ganglia and peripheral nerves, with the application of electrodes to the posterior and anterior epidural space. The types



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Róbert Rapčan, PhD., MBA, FIPP, rapcan@europainclinics.com

EuroPainClinics, Na Hradbách 3, 085 01 Bardejov

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(6): 433–438

Článok prijat redakci: 14. 4. 2019

Článok prijat k publikaci: 26. 7. 2019

of spinal stimulators differ mainly in the application of different frequencies within the stimulation parameters settings and the electrical impulse generator type used. Nowadays, a distinguishing parameter is also the compatibility of the systems with magnetic resonance. Neuromodulation techniques are important part of chronic refractory pain treatment. Correct indications of patients with a functional spinal cord stimulation lead to improvement of quality of life and reduction of pharmacological side effects. The goal of this article is to cover current neuromodulation treatment modalities and to inform about actual clinical outcomes of various methods.

Key words: neuromodulation, spinal cord stimulation, intrathecal pump.

Úvod

Neuromodulácia je definovaná Medzinárodnou neuromodulačnou spoločnosťou (International Neuromodulation Society, INS) ako ovplyvnenie nervovej aktivity pôsobením elektrickej stimulácie alebo chemických látok na špecificky zvolené miesta v ľudskom tele. Jej cieľom je normalizovať alebo modulovať nervové funkcie (Song, Meyerson et Linderoth, 2011). Existujú rozličné terapeutické možnosti napríklad s využitím silného magnetického poľa, akým je transkraniálna magnetická stimulácia (r) alebo podanie rozličných liekov do subduralného priestoru. Veľmi pokročilým druhom terapeutickú možnosť je ovplyvnenie génov alebo génových regulátorov, ale najväčšie klinické skúsenosti sú s elektrickou stimuláciou (de Vos et al., 2013). V minulosti bola všeobecne akceptovaná vrátková teória Walla a Melzaka. Pri vysvetľovaní analgetického účinkovania miechovej stimulácie (Spinal cord stimulation – SCS) sa v súčasnosti už považuje za obsolentnú (Meyerson et Linderoth, 2006). Vlastný mechanizmus účinku je dnes už ponímaný veľmi komplexne a vysvetľuje sa ovplyvňovaním súčinnosti viacerých neurofyziologických procesov vo viacerých oblastiach „Pain matrix“ miechy a mozgu. Čo môžeme s istotou povedať je, že SCS priamo neaktivuje vlákna, ktoré inhibujú nociceptívnu bolesť a teda, že priamo nedochádza k prerušeniu prevodu bolestivých impulzov aferentnými nervovými dráhami miechy. Aj po aktivácii SCS sa zachovávajú pocity akútnej bolesti a účinky SCS pretrvávajú aj po ukončení stimulácie (Prager, 2010) (Kočan et al., 2017).

Predpokladá sa, že pôsobenie SCS ovplyvňuje vo veľkej miere činnosť a funkciu zadných miechových povrazcov, descendných inhibičných dráh, subkortikálnych a kortikálnych štruktúr nervového systému. Tento komplexný účinok vedie k zmene narušenej rovnováhy descendných inhibičných a excitačných mechanizmov nervového systému, v prospech posil-

nenia inhibície. SCS pravdepodobne účinkuje aj prostredníctvom aktivácie descendentnej opioidovej dráhy, aj keď podľa doterajších výskumov je pri SCS podstatné skôr ovplyvňovanie kappa a delta receptorov, mu receptory zohrávajú len okrajovú úlohu (Linderoth et al., 1992).

SCS pravdepodobne neutralizuje aj nadmernú citlivosť WDR (wide-dynamic-range neurons). WDR neuróny sú lokalizované v lamine V zadných rohov miechy a sú zodpovedné za vedenie signálov, vyvolaných širokou paletou rôznych stimulov. V rámci vnímania bolesti sú významné pre diskrimináciu bolesti a jej intenzity. Podieľajú sa na eskalačnej tvorbe akčného potenciálu, na tzv. fenoméne „rozdúchania“ – Wind-up fenomén. Dôkazy experimentálnych modelov u potkanov tiež naznačujú úlohu cholinergných systémov.

Do vysvetlenia účinkov SCS sú zahrnuté aj supraspinálne mechanizmy inhibície bolesti aktivované prostredníctvom spinobulbárneho, spinothalamického a spinokortikálneho spojenia a ich príslušných descendných dráh inhibície bolesti (Linderoth et al., 1992).

Cieľom príspevku je priniesť aktuálne poznatky o indikačných kritériách v rámci neuromodulačných techník a oboznámiť čitateľa so stručným prehľadom doterajších výsledkov neurostimulačnej liečby v Slovenskej republike a použitia intratekálnych púmp v Českej republike.

Aktuálna situácia v používaní miechovej stimulácie na Slovensku

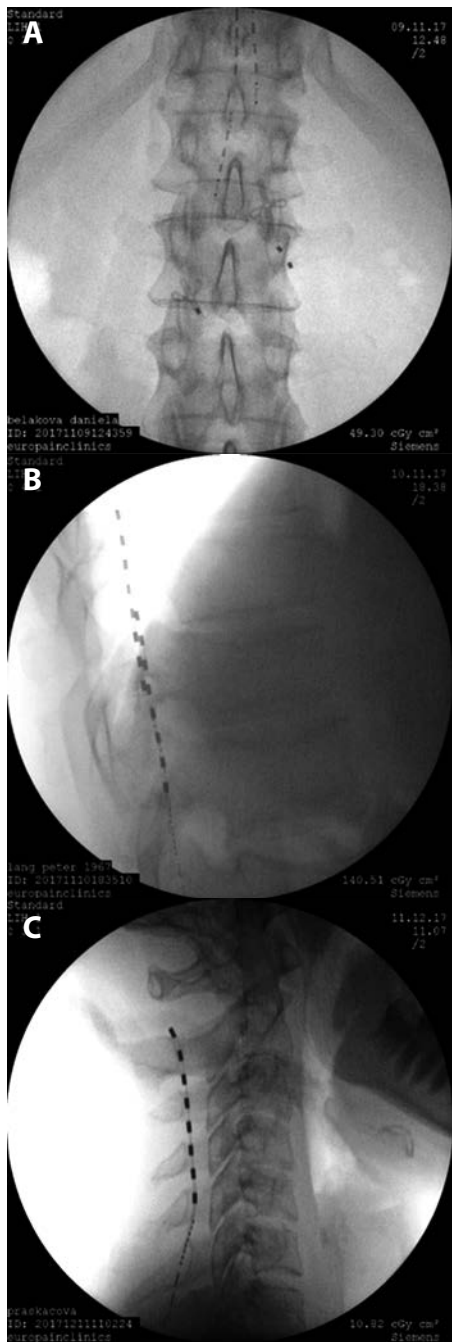
Z neuromodulačných techník na Slovensku využívame najčastejšie miechovú stimuláciu (Spinal cord stimulation – SCS), v menšej miere tiež retrográdnou sakrálnu stimuláciu (RSS), periférnu nervovú stimuláciu (PNS) a subkutánnu nervovú stimuláciu (SqNS). MCBS (motor cortex brain stimulation) a DBS (deep brain stimulation) pri indikácii bolesti u nás zatiaľ nevykonávame. Stimuláciu zadných miechových ganglií (dorsal

root ganglion – DRG) zatiaľ tiež nevykonávame, ale vo veľmi blízkej budúcnosti budeme, nakoľko už máme k tejto metóde dostupný potrebný typ stimulátora.

Štrukturovaný program neuromodulačnej liečby s využitím spinálnej stimulácie sa na Slovensku realizuje kontinuálne od januára 2010. Implantácie sa indikujú a vykonávajú štandardne v rámci tzv. implantačných tímov, ktoré tvoria úzko spolupracujúci algeziológ a neurochirurg, na vybraných neurochirurgických pracoviskách.

V období rokov 2010 až 2019 sme na Slovensku v 4 implantačných centrách implantovali celkovo viac ako 200 stimulátorov. Zo štatistiky implantácií SCS za týchto 9 rokov vyplýva, že najčastejšou indikáciou na implantáciu SCS je syndróm zlyhanej operácie chrbtice (failed back surgery syndrome – FBSS) (asi 86 %). 14 % pripadá na komplexný regionálny bolestivý syndróm (KRBS) a refraktérnu panvovú bolesť. Dlhodobu dominovalo použitie tonickej stimulácie (50–150 Hz, s prítomnosťou parestézií v bolestivej oblasti). Od roku 2012 sa začalo štandardné používanie vysokofrekvenčných stimulátorov (10 000 Hz, bez prítomnosti parestézií). Aktuálne je v takmer rovnakom pomere použitie tonickej stimulácie a vysokofrekvenčnej stimulácie. U desiatich pacientov používame nastavenie takzvanej burst stimulácie. Jedná sa o kombináciu vysokej frekvencie s tonicou. Táto stimulácia využíva sériu piatich vysokofrekvenčných pulzov s frekvenciou 500 Hz. Každá séria sa opakuje 40x za sekundu. Pulzná šírka je fixne nastavená na 1 msc a amplitúda je optimalizovaná pre každého pacienta individuálne (Ridder et al., 2013). V posledných 2 rokoch sme ako technickú novinku implantovali 12 bezdrôtových (Wireless) stimulátorov, a to 9 v torakálnej a 3 v cervikálnej oblasti. 17 stimulátorov bolo implantovaných chirurgickou technikou. Prevažná časť perkutánných elektród (asi 87 %) bola zavedená do Th oblasti spinálneho kanála (Th8–Th11), v Th4–Th7 asi 10 % a v cervikálnej oblasti (C2–C6) približne

Obr. 1. A – Hrudná bezdrôtová perkutánná elektróda, predozadná projekcia; B – Hrudná bezdrôtová perkutánná elektróda, laterálna projekcia; C – Cervikálna bezdrôtová perkutánná elektróda, laterálna projekcia (archív EuroPainClinics)



3 %. Čo sa týka počtu implantovaných elektród u 1 pacienta, zatiaľ čo ešte pred 5 rokmi sme u polovice pacientov do epidurálneho priestoru implantovali štandardne 1 elektródu, pre stranu dominantnej bolesti, v súčasnosti v zásade paušálne implantujeme dve 8-pólové elektródy, s cieľom vytvárať efektívnejšie programové variácie a pokrytie radikulárnej aj axiálnej bolesti. Súčasné použitie dvoch elektród nielenže uľahčuje a rozširuje možnosti nastavenia vhodného programu stimulácie miechy, ale aj umožňuje

neskoršie preprogramovanie stimulácie pri zmene kvality a rozsahu bolesti u daného pacienta (North et al., 2005).

V horeuvedenom súbore pacientov s SCS bolo možné u 17 % pacientov úplne vysadiť dovtedy užívané analgetiká a u 53 % pacientov bola ich dávka významne znížená. Pôvodná intenzita bolesti bola po 2 mesiacoch od implantácie zlepšená u 91 % pacientov o viac ako 50 %. Po 6 mesiacoch užívania SCS analgetický efekt pretrvával u 78 % pacientov (Martuliak, 2019).

Významnejšie problémy alebo komplikácie počas implantácie elektród a generátora a v postimplantačnom období sme nezaznamenali.

Perkutánná miechová stimulácia

Stimulácia zadných miechových povrazcov má dnes už stabilné postavenie v liečbe chronickej bolesti. Miechová stimulácia má pozitívny symptomatický dlhodobý efekt v prípade refraktérnej angíny pectoris, ťažkej ischemickej bolesti končatín, periférnej neuropatickej bolesti a chronickej bolesti chrbta (Deer et al., 2017). Je bezpečnou a účinnou metódou aj pre určité formy komplikovanej chronickej viscerálnej bolesti, centrálnej neuropatickej bolesti a panvovej bolesti. SCS teda ponúka významnú úľavu od bolesti tam, kde sú limitované možnosti inej chirurgickej i konzervatívnej liečby. Podľa literatúry je účinok neuromodulácie na redukciu bolesti, zlepšenie celkového klinického stavu a redukciu chronickej analgetickej medikácie v rozmedzí 50–70 % (Van Buyten et al., 2010). Často prezentovaným názorom, najmä na základe starších štúdií je, že SCS má účinok prevažne na lumbosakrálne radikulopatie, avšak možnosti ovplyvnenia axiálnej bolesti sú značne obmedzené (Verrills, Sinclair et al., 2016). V dnešnej dobe si v prvom rade musíme uvedomiť, že delenie miechových stimulátorov len na perkutánne a chirurgicky implantovateľné takmer nič nehovorí o možnostiach jednotlivých systémov. Perkutánne stimulatory dávajú možnosť veľkých variácií programovania (tonická stimulácia, vysokofrekvenčná stimulácia, burst stimulácia) a dokonca už aj bezdrôtové technológie bez potreby implantovania subkutánneho generátora. Okrem možnosti implantácie do zadného epidurálneho priestoru dávajú perkutánne systémy aj možnosti implantácie do predného epidurálneho systému, implantácie do sakrálneho kanála a subkutánnej implantácie

(Deer et al., 2014). Z hľadiska komplikácií treba potencionálne rátať s epidurálnym hematómom, infekciou, bolesťou v oblasti implantácie generátora a dislokáciou elektródy. Najčastejším dôvodom pre revíziu systému miechového stimulatora je práve dislokácia elektród, eventuálne ich poškodenie. Táto komplikácia nastáva častejšie v prípade chirurgicky implantovaných elektród ako v prípade perkutánnych systémov (Dones et al., 2018). Torakálne implantované elektródy majú vyššiu prevalenciu infekčných komplikácií ako cervikálne implantované systémy (North et al., 2014).

Čo sa týka perkutánnych systémov, podľa našich skúseností považujeme za výhodnejšie a najbezpečnejšie vykonávať implantáciu elektród v lokálnej anestézii s primeranou analgosedáciou. Ak je pacient pri vedomí, možnosť priamej reakcie s veľkou pravdepodobnosťou výrazne redukuje riziko poškodenia nervových štruktúr. Dnes toto pravidlo dodržiavame aj pri implantácii systémov, kde nie je potrebné robiť perioperačné testovanie parestézií. Celkovú anestéziu využívame len pri implantácii generátora. Za dôležité považujeme aj korektné časovanie podania preventívnej antibiotickej dávky v intervale 60 min. od incízie, aby dávka nebola podaná príliš skoro respektíve príliš neskoro (Provenzano et al., 2016). Incíziu odporúčame viesť čistým rezom bez excesívnej tupej preparácie. Snažíme sa vyvarovať masívneho použitia elektrokauterizácie v incízii v rámci prevencie nekrotizácie rany. Veľkosť incízie udržiavame na minimálnej potrebnej veľkosti pre dostatočne prehľadné operačné pole. Implantáciu perkutánnych elektród vykonávame v polohe na bruchu, s podložením dolnej časti hrudníka a hornej abdominálnej oblasti. Elektródy zavádzame pod kontrolou C-ramena, s kontrolami v predozadnej a bočnej projekcii. Za extrémne dôležité považujeme perfektné ukotvenie elektródy, aby sme minimalizovali riziko dislokácie elektród (Obr. 1).

Dnes je už štandardom používať systémy kompatibilné s magnetickou rezonanciou. Máme už aj iniciálne skúsenosti s bezdrôtovou technológiou a so stimuláciou posteriórnych koreňových ganglií „dorsal root ganglion“ (DRG). Z hľadiska použitej batérie používame dobíjateľné a ne-dobíjateľné systémy. Špecifikom sú bezdrôtové stimulatory na báze nanotechnológie, kde nie je potrebná implantácia subkutánneho generátora (Weiner, Garcia et al., 2017).

Úspešnosť tlmenia bolesti pri FBSS je pomerne vysoká, ale treba si uvedomiť, že tento typ tlmenia bolesti sa používa u komplikovaných pacientov, často so signifikantnou psychickou nadstavbou a opiátovou závislosťou. Porovnanie použitia SCS s konvenčnou terapiou (nervové blokády, epidurálne kortikosteroidy, farmakologická terapia, rehabilitácia, psychologická terapia) a opakovanej chirurgickej liečby s konvenčnou terapiou ukázalo signifikantné zlepšenie stavu u 39 % pacientov v skupine s SCS oproti 12 % pacientov v skupine s opakovanou chirurgickou liečbou. Spotreba analgetík v SCS skupine klesla až o 87 % a spotreba analgetík v skupine s opakovanou chirurgickou liečbou klesla o 57 % (North et al., 2005).

Implantácia chirurgickej elektródy

Jednou z možností riešenia komplikovanej bolesti chrbta so signifikantnou axiálnou zložkou je aj implantácia chirurgickej elektródy. Práve predominantná bolesť v oblasti driekovej chrbtice znižuje pozitívnu prognózu tonickej perkutánnej miechovej stimulácie v liečbe tohoto typu bolesti. Túto limitáciu vieme riešiť okrem použitia vysokofrekvenčnej stimulácie, burst stimulácie alebo bilaterálnej DRG stimulácie, aj implantáciou chirurgickej elektródy (v anglosaskej literatúre „paddle lead“) (de Vos et al., 2013). Stidd a kol. skúmali účinok stimulácie chirurgickou elektródou implantovanou v torakálnej úrovni na refraktérne axiálne bolesti v driekovej chrbtici. Výsledkom bolo zníženie VAS zo 7,2 na 2,3 v priebehu 20 mesiacov (Stidd, Rivero et Weinand, 2014).

Chirurgická technika

Výkon je štandardne vykonávaný v celkovej anestézii z viacerých dôvodov. Jednak pri použití chirurgickej elektródy preferujeme zavedenie generátora impulzov zároveň s implantáciou elektródy, jednak použitie celkovej anestézie znamená lepší komfort pre pacienta i operátora, vzhľadom na mierne vyššiu invazivitu výkonu, ako je perkutánna implantácia. Relatívnou nevýhodou je nemožnosť peroperačného testovania efektu neurostimulácie. Táto limitácia je však vyvážená pomocou programovania, ktoré pri chirurgickej elektróde umožňuje dosiahnuť rozsiahle pokrytie bolestivých oblastí.

Prvé implantácie chirurgických elektród boli v SR realizované z parciálnej laminektómie, ktorá predstavuje mimoriadne prehľadný prístup s minimálnym rizikom kompresie nervových štruktúr pri manipulácii s elektródou. Na druhej strane je pri tejto technike nutná subperiostálna separácia paravertebrálneho svalstva z obidvoch strán a odstránenie trňového výbežku, čo môže viesť k väčším krvným stratám a vyššej bolestivosti v bezprostrednom pooperačnom období. Okrem toho môže tento prístup spôsobiť aj segmentálnu instabilitu pre narušenie interspinózneho ligamenta (Chen et al., 2006). Na niektorých pracoviskách preferujú minimálne invazívny interspinózný prístup s flavektómiou, ktorý však nie je rutinne aplikovateľný u všetkých pacientov pre obmedzenú vizualizáciu nervových štruktúr a pomerne ťažkú manipuláciu s elektródou. Zároveň pri tomto prístupe dochádza k narušeniu integrity interspinózneho ligamenta podobne ako pri parciálnej laminektómii. Vhodnou alternatívou, ktorú s úspechom v poslednom období používame, je implantácia elektródy z ľavostrannej parciálnej hemilaminektómie, ktorá umožňuje separáciu paravertebrálneho svalstva iba z jednej strany a zároveň plne zachováva integritu interspinózneho ligamenta v operovanom segmente. Zároveň poskytuje dostatočne široký prístup na pohodlnú implantáciu elektródy do vyhovujúcej pozície. Jedine pri precízne umiestnenej elektróde v strednej čiare je možné plne využiť celé spektrum možností následného programovania neurostimulácie. Elektródu je potrebné dôsledne fixovať o príslušné svalstvo, aby nedošlo k jej migrácii v pooperačnom období. Následne je nutné vytvoriť v podkoží kapsu na umiestnenie generátora impulzov. Umiestnenie generátora pred operáciou konzultujeme s pacientom, aby bolo možné vyhovieť požiadavkám pooperačného komfortu pri ovládaní a nabíjaní stimulatora, ale aj zabezpečiť vyhovujúci kozmetický efekt. Štandardne je možné generátor umiestniť do lordózy nad sedacím svalom, prípadne na anterolaterálnu časť brušnej steny.

Dlhodobá intratekálna (i. t.) liečba implantabilnými liekovými dávkovacími systémami

Nie vždy možno zabezpečiť náležitú kontrolu chronickej bolesti (CHB) štandardnými lie-

čebnými postupmi. Pôvodne analgeticky účinné opioidy časom strácajú v niektorých prípadoch svoj účinok. Stav sa nelepší ďalšou eskaláciou dávky ani využitím terapeutických manévrov ako je rotácia opioidov alebo liekové prázdny. V niektorých prípadoch sú nežiaduce účinky (NÚ) opioidov (sedácia, depresia kognitívnych funkcií, nauzea) prekážkou ďalšej titrácie a nie je možné dosiahnuť náležitú kontrolu bolesti. I. t. (subarachnoidálna) aplikácia liekov s použitím implantabilných liekových dávkovacích systémov (ILDS) je vedľa stimulačných techník základnou neuromodulačnou modalitou (Bolash et al., 2015). Aplikácia morfinu a iných agensov priamo do i. t. priestoru prináša rad výhod. Morfín sa v mozgovomiechovom moku dostáva do intímnej blízkosti nervových štruktúr (zadné miechové rohy, substantia gelatinosa, opioidové receptory atď.) zodpovedných za spracovanie nociceptívnej informácie. I. t. aplikácia tiež obchádza hematoencefalickú bariéru. Na dosiahnutie náležitého analgetického účinku je tak možné v porovnaní so systémovou farmakoterapiou použiť mnohonásobne nižšie dávky (1 mg morfinu i. t. = 150–300 mg morfinu p. o.). Nízke systémové hladiny morfinu a jeho potenciálne toxických metabolitov sa podieľajú aj na redukcii jeho NÚ. Najčastejšou vhodnou indikáciou sú chronické bolesti chrbta po operácii chrbtice (failed back surgery syndrome – FBSS), pri spinálnej stenóze, pri osteoporóze (kompresívne fraktúry), pri degeneratívnych zmenách ako je spondylóza, spondylartróza, spondylolistéza (Bolash et Mekhail, 2014). Všeobecne platí, že táto neuromodulačná metóda je účinnejšia tam, kde je prevaha nociceptívnej bolesti. Pri dlhodobej liečbe však býva ovplyvnená aj neuropatická (napr. radikulárna) zložka.

Voľba liekov

Záleží na patofyziologickom type bolesti. Výstupom z pravidelného interdisciplinárneho expertného panelu odborníkov zaoberajúcich sa i. t. liečbou je odporúčaný postup, pri ktorom sa výber agensov pre i. t. terapiu rozčleňuje do niekoľkých línií voľby pre každý typ bolesti – neuropatická, nociceptívna a zmiešaná bolesť, nádorová bolesť (Deer et al., 2017). Výber liekov alebo ich kombinácií sa v prvej línii opiera o rozsiahle klinické skúsenosti, klinické skúšania a údaje z literatúry. Dominuje tu predovšetkým morfín a ziconotid, ktoré sú na i. t. terapiu ofici-

álne schválené. Ďalšie línie i.t. liečby (často off label) sú určené pre refraktérne formy CHB a odporúčania sú adresované predovšetkým okruhu odborníkov zaoberajúcich sa touto liečebnou modalitou. Používa sa hydromorfón, fentanyl, sufentanil, klonidín, kombinácie jednotlivých agensov, ketamín, neostigmín, midazolam.

Opioidy

Morfín je najvýznamnejším agensom na analgetickú i.t. terapiu. Roztok nesmie obsahovať konzervačné prísady (neurotoxický účinok). V ČR nie je dostupný originálny preparát na i.t. liečbu a je nutné používať magistraliter „preservative free“ roztok (0,1 %, 1 %, 2 %). Morfín je hydrofilný opioid a pri pomalej kontinuálnej infúzii sa distribuuje v celom stĺpci MM v chrbtovom kanáli. Účinnosť a bezpečnosť morfinu pri nenádorovej CHB a NB podporujú rozsiahle klinické skúsenosti aj klinické skúšania. Často možno vystačiť s monoterapiou. Zvyčajná úvodná dávka je 0,2–0,5 mg/24 hod i.t. Priemerná denná dávka pri dlhodobej liečbe je 2,5–5 mg/24 hod. Pri dlhodobej liečbe je obvyklá vyše 90 % eliminácia systémovej opioidovej liečby vrátane koanalgetík. Obvyklý je vyše 50 % pokles intenzity bolesti (podľa NRS) u 75 % pacientov. Možná je kombinovaná liečba (klonidín, ziconotid). NÚ morfinu: alergie, svrbenie, nauzea a vracanie, sedácia a retencia moču. Chronické problémy vznikajú až po dlhšom období aplikácie: sexuálna dysfunkcia a endokrinologické zmeny, rozvoj hyperalgie, potenie, vznik edémov a nárast hmotnosti. **Hydromorfón** nie je v ČR pre i.t. aplikáciu dostupný, **fentanyl**, **sufentanil** sú lipofilné opioidy, rýchlo sa absorbujú do lipofilných štruktúr chrbticového kanála a ich účinok je na rozdiel od morfinu väčšmi segmentovo viazaný na oblasť okolo konca katétra (Patel et al., 2017).

Neopoidové látky

Ziconotid (konopeptid) je jed z morského slimáka *conus magus*. Je to nekompetitívny blokátor N-typu na voltáži senzitivného Ca kanála aferentnej časti nociceptívneho systému. Je schválený na i.t. liečbu. Je to vysoko účinná látka. Dôležitá je pomalá titrácia dennej dávky. Odporúčaná najnižšia úvodná denná dávka 24 mcg je väčšinou príliš vysoká. Ziconotid býva účinný pri všetkých typoch CHB. Z NÚ je najčastejšia konfúzia, iná bolesť, halucinácie, nauzea, vertigo. Bola opísaná aj progresia malígneho

ochorenia, infarkt myokardu, rabdomyolýza, depresia, suicidálne tendencie, respiračné a renálne zlyhanie. Možná je aj kombinovaná liečba s opioidmi a ďalšími agensmi (Deer et al., 2018). V ČR bolo vykonané terapeutické skúšanie so ziconotidom aplikovaným i.t. u 5 pacientov, ale pre nežiaduce účinky (psychogénne účinky – halucinácie) sa od ďalšej terapie upustilo.

Klonidín je alfa-2 agonista a môže mať antialodynický účinok. Pravdepodobne inhibuje aktivitu gliových buniek, a tým znižuje produkciu proinflatórnych látok. Maximálna denná dávka je 40–600 mcg. Z VÚ je nutné počítať s hypotenziou, môže sa rozvinúť sedácia a depresia.

V ČR sa na niektorých pracoviskách klonidín používa na i.t. terapiu ako adjuvantná látka s analgetickým potenciálom. Denná dávka nepresahuje 40 µg. Ide o aplikáciu charakteru „off label“.

Testovacie obdobie

Cieľom je stanoviť analgetickú účinnosť i.t. aplikovaného morfinu a určiť jeho optimálnu dennú dávku. Táto dávka by mala zabezpečiť signifikantnú analgéziu pri ešte tolerovateľnej miere NÚ.

Cieľové kritériá pre pozitívny výsledok testovacieho obdobia sú:

- pokles intenzity bolesti na numerickej škále (NRS 0–10) o 50 %,
- zníženie systémovej dávky opioidu o 50 %.

Vhodným kandidátom na skúšanie účinnosti i.t. aplikovaného morfinu je pacient s refraktérnou formou bolesti chrbta, kde nie je možné zaistiť náležitú kontrolu bolesti a je zjavný výrazný vplyv na kvalitu života. Väčšina týchto pacientov je na relatívne vysokých systémových dávkach opioidov. Preto je pre kliniku veľmi dôležitá detailná znalosť ekvianalgetických pomerov nielen medzi príslušnými opioidmi, ale aj ekvianalgetických vzťahov medzi aplikačnými cestami jednotlivých opioidov. Obdobie skúšania sa začína zavedením katétra do i.t. priestoru cca do úrovne Th10 až Th8 za súčasnej fluoroskopicko navigácie. Nasleduje tunelizácia, vyvedenie katétra cca 15–20 cm na boku a nasadenie mikrobiálneho filtra. Pacient je krátkodobo hospitalizovaný. Postupne sa titračným spôsobom navyšuje denná dávka i.t. morfinu a súčasne sa obrátenou titráciou znižuje systémová dávka

opioidu. Vhodnejšia než bolusová aplikácia (po 12 hod.) je kontinuálna infúzia externým dávkovačom. Obdobie skúšania trvá rádovo dni až týždne. Ak sa v tomto časovom úseku dosiahnu cieľové parametre, možno pristúpiť k implantácii spinálnej pumpy.

Implantabilné liekové dávkovacie systémy (spinálne pumpy)

■ Programovateľné ILDS majú dopĺňateľný rezervoár na liečebný roztok, z ktorého sa potom dávkovacím systémom závislým od energie cez katéter dodáva príslušná dávka morfinu do i.t. priestoru. Parametre dávkovania sa určujú externým programátorom, ktorý komunikuje s ILDS. Táto špecializovaná liečba vyžaduje špecifickú erudíciu, tréning a trvalé monitorovanie v neuromodulačnom centre. Pri niektorých systémoch je možné nastaviť dávkovanie v režime PCA (patient controlled analgesia).

■ ILDS s konštantným prietokom, dávkovací systém nie je závislý od energetického zdroja (precízne dávkovanie je zabezpečené stálym tlakom N-butánu proti rezervoáru a kapilárnemu čipu). Dennú dávku morfinu určuje jeho koncentrácia v 1 ml a rýchlosť dávkovania – väčšinou sa využíva rýchlosť dávkovania 1 ml/24 hod. Tento typ spinálnej pumpy na liečbu refraktérnej CHB úplne postačuje. Výhodou oproti programovateľnému variantu je nižšia cena.

Obsluha ILDS je úplne v rukách zdravotníckeho personálu. Tým sa výrazne znižuje riziko infekčných komplikácií.

Neuromodulačná liečba s využitím ILDS predstavuje efektívny liečebný variant pre pacientov s refraktérnou bolesťou chrbta dominantne nociceptívneho typu. Z dlhodobého hľadiska sa uplatňuje aj výrazný farmakoekonomický účinok (Deer et al., 2011).

Záver

Neuromodulačné techniky sú napriek vysokým vstupným nákladom jednoznačne neodmysliteľnou časťou terapie komplikovaných a na inú liečbu refraktérnych bolestivých stavov. V prípade korektnej indikácie a dobre fungujúceho systému sa tento stáva v porovnaní s komplexnou farmakoterapiou ekonomicky výhodným po uplynutí intervalu, podľa skúseností

autorov, všeobecne do 3 rokov. U pacientov s dobre fungujúcou miechovou stimuláciou dochádza k výraznému zlepšeniu kvality života

a redukcii vedľajších účinkov farmakoterapie. Spinálna stimulácia nemá vedľajšie účinky a ak náhodou dôjde k potrebe explantovať SCS

systém, deje sa to s minimálnym operačným rizikom a bez poškodenia tkanivových štruktúr pacienta.

LITERATÚRA

1. Bolash R, Udeh B, Saweris Y, Guirguis M, Dalton JE, Makarova N. Longevity and cost of implantable intrathecal drug delivery systems for chronic pain management: a retrospective analysis of 365 patients. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2015; 18(2): 150–156.
2. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal Pain Pumps – Indications, Patient Selection, Techniques, and Outcomes. *Neurosurg Clin N Am* 2014; 25: 735–742.
3. Chen LH, Lai PL, Tai CL, Niu CC, Fu TS, Chen WJ. The effect of interspinous ligament integrity on adjacent segment instability after lumbar instrumentation and laminectomy: An experimental study in porcine model. *Biomed Mater Eng*. 2006; 16: 261–267.
4. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation*. 2014; 17(6): 515–50.
5. Deer TR, Rauck RL, Kim P, Saulino MF, Wallace M. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Interim Analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Pract*. 2018; 18(2): 230–238.
6. Deer TR, Levy RM. The Neurostimulation Appropriateness Consensus Committee (NACC) Safety Guidelines for the Reduction of Severe Neurological Injury. *Neuromodulation*. 2017; 20(1): 15–30.
7. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, Staats PS, Wallace MS, Webster LR, Rauck RL, Cousins M. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician*. 2011; 14(3): E283–312.
8. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, De Andrés JA, Erdek M, Patin D. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2017; 20(4): 405–406.
9. Dones I, Levi V. Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain: Current Trends and Future Applications. *Brain Sci*. 2018; 8(8): 138.
10. Kočan L, Rapčan R, Buriánek M, Kočanová H, Sabol F, Čandík P, Vašková J. Therapeutic possibilities in patients with refractory angina pectoris: spinal cord stimulation. *Emergency Medicine, Trauma and Surgical Care*. ISSN 2378–8798. 2017; 4: 11–14.
11. Linderth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery*. 1992; 31(2): 289–296; discussion 296–2597.
12. Martuliak I. Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov. Banská Bystrica: Martimed, 2019: 149–153.
13. Meyerson, BA, Linderth B. Mode of Action of Spinal Cord Stimulation in Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2006; 31(4): S6–S12.
14. North RB, Kidd DH, Olin J, Sieracki JM, Farrokhi F, Petrucci L, Cutchis PN. Spinal cord stimulation for axial low back pain: a prospective, controlled trial comparing dual with single percutaneous electrodes. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30(12): 14128.
15. North RB, Recinos VR, Attenello FJ, Shipley J, Long DM. Prevention of percutaneous spinal cord stimulation electrode migration: a 15-year experience. *Neuromodulation*. 2014; 17(7): 670–676.
16. Patel N, Bryant A, Duncan K, Kukreja P, Powell MF. Cost comparison of intrathecal morphine to intravenous patient-controlled analgesia for the first 24 h post cesarean delivery: a retrospective cohort study. *J Anesth*. 2017; 31(1): 44–50.
17. Prager JP. What Does the Mechanism of Spinal Cord Stimulation Tell Us about Complex Regional Pain Syndrome? *Pain Medicine* 2010; 11: 1278–1283.
18. Provenzano DA, Deer T, Luginbuhl Phelps A, Drennen ZC. An International Survey to Understand Infection Control Practices for Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation*. 2016; 19(1): 71–84.
19. Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S. Burst Spinal Cord Stimulation for Limb and Back Pain. *World Neurosurgery*, 2013: 80.
20. Song Z, Meyerson BA, Linderth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain*, 2011; 152(7): 1666–1673. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.012>
21. Stidd D, Rivero S, Weinand M. Spinal cord stimulation with implanted epidural paddle lead relieves chronic axial low back pain. *J Pain Res*. 2014; 7: 465–470.
22. Van Buyten JP, Linderth B. The failed back surgery syndrome: Definition and therapeutic algorithms – An update. *European Journal of Pain Supplements*, 2010.
23. Verrills P, Sinclair Ch, Barnard A. A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain, *J Pain Res*. 2016; 9: 481–492.
24. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MWPM, De Ridder D. Burst Spinal Cord Stimulation Evaluated in Patients With Failed Back Surgery Syndrome and Painful Diabetic Neuropathy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2013; 17(2): 152–159.
25. Weiner RL, Garcia CM, Vanquathem N. A novel miniature, wireless neurostimulator in the management of chronic craniofacial pain: Preliminary results from a prospective pilot study. *Scand J Pain*. 2017; 17: 350–354.