

Длительная интракальная опиоидная терапия с использованием имплантируемых программируемых устройств в лечении тяжёлого хронического болевого синдрома

А.М. Зайцев, Г.Р. Абузарова, Т.М. Кобылецкая, Р.Р. Сарманаева, С.В. Кузнецов, О.Н. Кирсанова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена –
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

Резюме

Введение. Хронический болевой синдром (ХБС) в настоящий момент рассматривается как самостоятельная нозология, требующая этиопатогенетического лечения. Традиционная «лестница обезболивания» ВОЗ заканчивается применением опиоидов, которые, по данным самих авторов «лестницы», эффективны у 80% больных. В отношении оставшихся 20% пациентов могут использоваться методы инвазивного обезболивания, одним из которых является имплантация программируемой морфиновой помпы.

Целью исследования стало применение нового метода терапии тяжелых ХБС путем длительного интракального введения микродоз морфина с применением имплантируемой программируемой помпы. Мы ставили перед собой задачи усовершенствования инвазивных методов терапии ХБС и, как следствие, улучшения качества жизни больных с тяжелыми формами хронического болевого синдрома онкологического и неонкологического генеза.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2013–16 гг. программируемые помпы были имплантированы 92 больным. Болевой синдром онкологического генеза присутствовал у 60 больных (65,2%), неонкологического – у 32 или 34,7% пациентов. Средний срок наблюдения в онкологической группе составил $8,6 \pm 8,7$ мес., в неонкологической – $18,7 \pm 11,0$ мес.

Результаты. После имплантации помпы у всех пациентов интенсивность боли значительно уменьшилась (средние значения ВАШ снизились на 73%, DN4 – на 51,5%). Доза базовой терапии варьировалась от 200 до 7500 мкг/сут. Отмечено расширение физической активности пациентов, улучшение качества ночного сна. Суточные дозы иных анальгетических препаратов снизились после имплантации помпы почти в 8 раз.

Заключение. Метод длительной интракальной опиоидной терапии высокоеффективен в отношении резистентного к терапии ХБС и позволяет существенно улучшить качество жизни больных с болевыми синдромами различного генеза.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, онкологическая боль, программируемые морфиновые помпы, интракальная терапия.

Для цитирования: Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кобылецкая Т.М., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В., Кирсанова О.Н. Длительная интракальная опиоидная терапия с использованием имплантируемых программируемых устройств в лечении тяжелого хронического болевого синдрома. Российский журнал боли, 2019; 17 (4): 35–42. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.39>

Информация об авторах:

Зайцев А.М. – <https://orcid.org/0000-0002-1905-9083>
Абузарова Г.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>
Кобылецкая Т.М. – <https://orcid.org/0000-0002-7934-7917>
Сарманаева Р.Р. – <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>
Кузнецов С.В. – <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>
Кирсанова О.Н. – <https://orcid.org/0000-0003-0924-6245>

Автор, ответственный за переписку: Кирсанова О.Н. – e-mail: o.n.kirсанова@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0924-6245>

Long-term intrathecal opioid therapy using implantable programmable devices in the treatment severe chronic pain syndrome

A.M. Zaitsev, G.R. Abuzarova, T.M. Kobylets'ka, R.R. Sarmanova, S.V. Kuznetsov, O.N. Kirsanova

Ministry of Health of the Russian Federation National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Chronic pain syndrome is currently regarded as an independent nosology requiring etiopathogenetic treatment. The traditional “pain ladder” of WHO finishes with the use of opioids, which, according to the authors of the “ladder” themselves, are effective in 80% of patients. For the remaining 20% of patients, invasive methods can be used, one of which is the programmable morphine pump.

The aim of the study was the employment of a new method to treatment severe chronic pain by the intrathecal administration of morphine using an implantable programmable pump. We set ourselves the task of improving invasive therapies for the chronic pain and, as a result, improving the quality of life of patients with severe pain syndrome of oncological and non-oncological genesis.

Materials and methods. In P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRCC of the Ministry of Health of Russia in 2013-16 programmable pumps were implanted to 92 patients. Oncological pain had 60 patients (65.2%), non-oncological – 32 (34.7%). The average follow-up in the oncological group was 8.6 ± 8.7 months, in the non-oncological group – 18.7 ± 11.0 months.

Results. After the pump implantation the intensity of the pain significantly decreased (the average values of NRS decreased by 73%, DN4 - by 51.5%). The dose of basic therapy ranged from 200 to 7500 mcg/day. We marced increase in physical activity of patients, improving the quality of night sleep. Daily doses of other analgesic drugs decreased almost 8 times after the implantation of the pump.

Conclusion. The method of long-term intrathecal opioid therapy is highly effective to resistant chronic pain and can significantly improve the quality of life of patients with pain syndromes of various etiology.

Keywords: chronic pain, oncological pain, intrathecal opioid therapy, programmable morphine pump.

For citation: Zaitsev A.M., Abuzarova G.R., Kobylets'ka T.M., Sarmanova R.R., Kuznetsov S.V., Kirsanova O.N. Long-term intrathecal opioid therapy using implantable programmable pump to the treatment severe chronic pain syndrome. Russian journal of pain 2019, 17 (4): 35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.04.39>

Information about the authors:

Zaitsev A.M. – <https://orcid.org/0000-0002-1905-9083>

Abuzarova G.R. – <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>

Kobylets'ka T.M. – <https://orcid.org/0000-0002-7934-7917>

Sarmanova R.R. – <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>

Kuznetsov S.V. – <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>

Kirsanova O.N. – <https://orcid.org/0000-0003-0924-6245>

Correspondence author: Kirsanova O.N. – e-mail: o.n.kirsanova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0924-6245>

Лечение болевого синдрома является проблемой, входящей в круг интересов врачей абсолютно всех специальностей. Улучшение качества лечения боли связано с внедрением новых знаний о механизмах формирования боли и изменением ранее существующих представлений.

Хроническая боль – это болевое ощущение, которое продолжается сверх нормального периода заживления, то есть не менее 3–6 мес согласно определению Международной Ассоциации по изучению боли (IASP) [1]. Ранее хроническую боль рассматривали только как симптом заболевания, и лечение боли увязывалось с лечением основного процесса. В настоящее время хронический болевой синдром (ХБС) рассматривается как самостоятельная болезнь, требующая этиопатогенетического лечения. Несмотря на значительный прогресс в понимании анатомии, физиологии и психологии боли, применение многочисленных новых методов лечения, проблема хронической боли до сих пор остается до конца не решенной. Предложенная в 1970 г. «обезболивающая лестница ВОЗ», который предписывает ступенчатое назначение анальгетиков от неопиоидных к опиоидам, остановли-

вается на лечении сильной боли опиоидами с коанальгетиками. При этом вопрос о терапии при прогрессировании боли на фоне 3-й ступени при неэффективности предложенного лечения остаётся без однозначного ответа. У 20% пациентов с ХБС на вершине существующей лестницы обезболивания сохраняется болевой синдром. Четвертую ступень обезболивающей лестницы в ее современном представлении составляют деструктивные и нейромодулирующие методики. В отличие от лестницы обезболивания, выбор методов инвазивного лечения боли достаточно широк и показания к применению многих из них широко пересекаются.

Они подразумевают воздействия на путь передачи болевых импульсов на всем его протяжении. На сегментарном уровне варианты нейрохирургического лечения боли схематично представлены на рис. 1. В основе нейромодулирующих операций – имплантация устройств, подавляющих патологическую нейрональную активность за счёт электрического или химического воздействия. Методы нейромодуляции имеют преимущество перед деструктивными методиками, прежде всего в обратимости и регулируемости воздействия.

По этиологии ХБС разделяется на две группы: боль онкологического и неонкологического генеза. Этиологический фактор влияет на характер боли, локализацию и подходы к дальнейшему лечению. В среднем 52% пациентов с онкологическим заболеванием испытывали боли независимо от стадии заболевания, среди пациентов, получающих противоопухолевое лечение – 59%. Важно отметить, что 33% пациентов продолжали отмечать боли даже после радикального лечения. ХБС у неонкологических больных возникает на фоне дегенеративно-дистрофических, воспалительных или посттравматических процессов.

Интратекальная опиоидная терапия применяется для лечения ноцицептивного и смешанного болевого синдрома, распространяющегося на значительном протяжении, захватывающем несколько дерматомов. Для нейропатической боли интратекальные опиоиды могут применяться при недостаточной эффективности ранее применённой спинальной стимуляции. Интратекальные опиоиды действуют на вे�ществе желатинозной субстанции в заднем роге спинного мозга на μ , κ , и δ -рецепторы. Исследования показывают, что периферические и спинальные κ и δ -опиоидные рецепторы играют важную роль в постепенном формировании ХБС, тогда как μ -опиоидные рецепторы функционируют при начале ноцицептивной афферентной импульсации, до нейропластических изменений [2].

В 1898 г., вскоре после открытия кокаина как местного анестетика, А. Bier опубликовал результаты первой успешной спинальной анестезии, проведённой себе и 6 пациентам перед операцией на нижних конечностях, вызвавшие огромный интерес к данной методике [3, 4]. В 1973 г. были открыты опиатные рецепторы в спинном мозге, что обосновывало методику [5, 6]. Разработка инфузионных помп в начале 70-х гг. привела к появлению гибких схем терапии [7]. Wang et al. (1979) впервые представил успешное лечение резистентных раковых болей длительным интратекальным введением морфина [7].

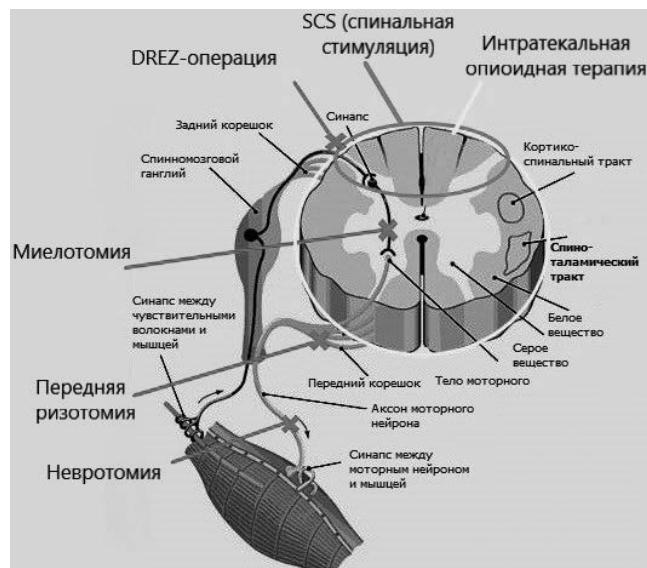


Рис. 1. Подходы к нейрохирургическому лечению боли на сегментарном уровне

Fig. 1. Approaches to neurosurgical pain management at the spinal level

Onofrio B.M. в 1981 г. опубликовал результаты успешного лечения резистентной раковой боли интратекальным введением морфина имплантированной помпой Infusaid (Shiley Infusaid Inc., Norwood, MA, USA) [8]. В 1991 г. компанией Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) выпущена первая программируемая помпа SynchroMed, дающая возможность неинвазивной коррекции доз препаратов с использованием внешнего программатора [9].

В настоящее время накоплен значительный опыт в имплантации программируемых помп. Так, наиболее крупный производитель программируемых помп – компания Medtronic выпустила 290 000 программируемых помп, установка которых производится в 60 центрах по всему миру. Отслежены показания к установке помп: в отчёте за 2016 г. указано, что из 7459 установленных помп её производства 22% помп были использованы для лечения спастического синдрома (при детском церебральном параличе, посттравматическом спастическом синдроме и других видах спастики), где лекарственным препаратом использовался баклофен. 76% помп применялись для лечения ХБС, причём онкологического генеза – в 19% случаев, неонкологического генеза – в 58% случаев [10]. При анализе отчетов ряда лет становится понятно, что процент больных со спастическим синдромом как показание к имплантации помпы со временем уменьшается, а число имплантаций по поводу болей растет.

Важно отметить, что лечение опухоль-ассоциированного ХБС изучено полнее, чем лечение рефрактерного к терапии болевого синдрома неопухолевого генеза. Исторически ХБС опухолевого генеза представлялся проблемой более актуальной, чем неонкологическая боль. На заре применения инвазивных методик обезболивания метод электростимуляции впервые был успешно осуществлён в 1967 г. нейрохирургом C.N. Shealy для облегчения тяжёлого болевого синдрома у пациента, страдавшего нерезектабельным раком прямой кишки [11]. После успеха в лечении ХБС онкологического генеза, учитывая высокую стоимость имплантируемых систем, с одной стороны, и низкие на тот момент показатели выживаемости у пациентов с ХБС онкологического генеза, инвазивные методы стали применяться преимущественно у больных с нераковой болью.

Ретроспективные исследования J.A. Paice et al., M.D. Bedder, проанализировавших в общей сложности 429 пациентов, пришли к выводу, что интратекальное введение опиоидов было эффективным в 54–89% случаев. В проведённом мультицентровом исследовании собрали данные из 35 медицинских центров о пациентах, из которых 42% страдали от болей после многократных операций на позвоночнике, а 31% имели боли неопластического генеза. Полные ответы на лечение были достигнуты у 52% всех пациентов, хорошие результаты – у 42%, недостаточное – у 6%. При этом среднестатистическое уменьшение боли у пациентов составило 61% [12, 13].

Объединяя данные ряда исследований, посвященных лечению хронических болей в нижних конечностях и спине неонкологического генеза, можно заключить, что доказано значимое ($p < 0,001$) улучшение контроля боли в сроки 6 и 12 мес после лечения в сравнении с исходным уровнем на фоне длительной интратекальной терапии [14]. Через 6 мес лечения в среднем достигалось 60%-ое

снижение интенсивности болей [15]. На фоне терапии 87% пациентов оценили качество жизни как «превосходное» [14], 74% пациентов отметили расширение физической активности [15], 66% пациентов сократили степень ограничения трудоспособности в течение 12 мес с начала лечения [14]. Интегрально 88% больных были удовлетворены результатами интрапекальной терапии [15], в том числе за счет значимого уменьшения потребления других анальгетиков ($p<0,0001$). Анализ экономической эффективности, исходя из стоимости медицинских услуг для жителя США, показал, что интрапекальная терапия экономит 3111 долл. США на пациента в год по сравнению с традиционной терапией боли [16]. Лишь в последние годы, учитывая современные успехи онкологии, стало появляться все больше работ об инвазивном лечении ХБС онкологического генеза. В данную группу больных входят и пациенты, излеченные от основного заболевания, но страдающие от болевого синдрома.

Материалы

В МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИЦР Минздрава России набран наибольший в России опыт имплантации программируемых морфиновых помп. В представленной публикации обобщен наш опыт за период 2013–2016 гг., когда программируемые помпы были имплантированы 92 больным в возрасте от 20 до 81 года (54 ± 14 лет). Пациенты были разделены по генезу болевого синдрома на онкологическую и неонкологическую группы. Болевой синдром онкологического генеза присутствовал у 60 больных (65,2%). Наибольшее количество пациентов имели рак предстательной железы, либо другие опухоли с вторичным поражением костей, также встречались первичные опухоли костей скелета. У 11 (18,3%) больных онкологической группы ранее было проведено радикальное лечение, и на момент установки помпы данных о прогрессировании не получено. Среди пациентов онкологической группы 30 (50%) не получали противоопухолевого лечения. Это было связано как с исчерпанием возможностей противоопухолевого лечения, с нечувствительностью опухоли к проводимой терапии (хордома, нейрофиброматоз), а также с стабилизацией опухолевого процесса, когда консультумом врачей было решено оставить пациента под строгое динамическое наблюдение. Оставшаяся половина пациентов онкологической группы продолжала получать тот или иной вариант противоопухолевого лечения (27 пациентов – лекарственное лечение; 2 – лучевую терапию; 1 – хирургическое лечение). Около 1/3 пациентов (32, или 34,7%) имели болевой синдром неонкологического генеза. У 65,5% пациентов данной группы причиной болевого синдрома служил рубцово-спаечный эпидурит либо миелопатия, наступившие после травмы либо неоднократных операций по поводу дорсопатии. У 15 (46,8%) больных по поводу дорсопатии в виде секвестрированной грыжи диска, листеза, нестабильности с компрессией спинного мозга выполнялись, чаще всего неоднократные хирургические вмешательства. Так, максимальное число операций составляло 9, минимальное – 1, среднее – 3,6. Закономерным следствием проводимых последовательных вмешательств стал арахноидит и рубцово-спаечный эпидурит (в поясничном и крестцовом отделах) либо ишемия спинного мозга с исходом в очаг миелопатии (на грудном или шейном уровне). Полинейропатия либо плексопатия, а также фантомный болевой

синдром становились показанием для имплантации помпы лишь в случае недостаточного эффекта от применения нейростимуляции. При отборе пациентов исключались больные, имеющие различные формы нестабильности позвоночного столба. У всех пациентов присутствовали постоянные (фоновые) боли, имеющие различную выраженность в течение дня.

Средняя интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале от 0 до 10 (NRS) без обезболивающих препаратов составляла $88,5\pm10,6$, причем в онкологической группе она была выше (91,3), чем в неонкологической (83,1). На фоне анальгетической терапии II–III линии (в максимально переносимых дозировках) средний показатель интенсивности боли оценивался в $62,2\pm14,5$, причем в онкологической группе она была также выше (64,0), чем в неонкологической (56,8). В обеих группах болевой синдром носил смешанный характер, включая как ноцицептивный, так и нейропатический компонент. Оценка нейропатического компонента боли по шкале DN4 составляла в среднем $3,52\pm0,70$ баллов. В онкологической группе она составляла $3,41\pm0,78$ балла, в неонкологической в той или иной степени присутствовала у большинства пациентов и составляла $3,71\pm0,52$ балла. Длительность болевого анамнеза пациентов характеризовалась значительным размахом и составляла от 3 до 135 мес (36±49 мес). Важно отметить, что в онкологической группе она составляла $21,2\pm30,5$ мес, а в неонкологической – $64,2\pm63,9$ мес. Средний показатель по шкале FA составлял $2\pm2,1$ балла. У 14 (15,2%) пациентов боль ограничивала передвижение в пределах постели.

Все методики нейромодуляции требуют обязательного тестового исследования, целью которого является оценка возможного эффекта и неблагоприятных побочных явлений. При планировании интрапекального опиоидного обезболивания предложено тестовое интрапекальное введение морфина. Морфиновый тест представляет собой однократное интрапекальное введение 100 мкг морфина гидрохлорида субарахноидально после отмены системных анальгетиков за сутки. Тест считали положительным при уменьшении интенсивности болевого синдрома на 80% на период не менее чем 8 часов без непереносимых побочных эффектов.

Имплантация помпы является хирургическим вмешательством, выполняемым в стационарных условиях под общей анестезией. В нашей работе мы применяли помпы Medtronic SynchroMed II, объемом 20 или 40 мл (рис. 2). В положении пациента на боку иглой Туохи пунктируется субарахноидальное пространство на уровне L3-4 или L4-5 одним из вариантов парамедианного доступа для предотвращения компрессии катетера остистыми отростками (рис. 3).

Далее подкожно имплантируется программируемая морфиновая помпа, которая соединяется с введенным интрапекально катетером. Традиционно помпа располагается между подвздошным гребнем и рёберной дугой. Насос помпы имплантируется из линейного разреза на передней брюшной стенке длиной 10 см справа или слева, где формируется карман, в который помещается помпа и фиксируется четырьмя швами к апоневрозу (рис. 4). С помощью туннелирующего устройства – специальной полой трубки с обтурато-



Рис. 2. Программируемая помпа

Fig. 2. Programmable pump



Рис. 3. Пункция субарахноидального пространства косым параренальным доступом

Fig. 3. Lumbar puncture using oblique paramedian approach



Рис. 4. Установка насоса помпы в подкожный карман

Fig. 4. Pump placement in the subcutaneous pocket

ром, входящей в комплект помпы, – абдоминальный сегмент катетера проводится в рану на спине, где соединяется со спинальным сегментом бесшовным коннектором (рис. 5).

Перезаправка помпы производится врачом в среднем один раз в 3–6 мес в условиях клиники (перевязочного кабинета) в асептических условиях.



A



B

Рис. 5. Послеоперационный шов на переднюю брюшную стенку (А) и в поясничной области (Б)

Fig. 5. Postoperative suture to the anterior abdominal wall (A) and in the lumbar region (B)

Результаты

После установки помпы и подбора дозы морфина уже в ранние сроки (через 7 дней) отмечен значимый ($p<0,005$, по критерию Манна-Уитни) регресс как нейропатического, так и ноцицептивного компонента боли, оцененного в сравнении с интенсивностью боли по NRS и DN4 до приема анальгетиков, а также на фоне действия предшествующей схемы неинвазивной терапии боли (рис. 6, 7).

Ноцицептивный компонент боли в среднем в обеих группах больных снизился с 88,5% до 15,5% (на 73%), что демонстрирует высокую эффективность интракраниальной опиоидной терапии, особенной при ноцицептивной боли.

Средний срок наблюдения в онкологической группе составил $8,6\pm8,7$ мес., в неонкологической – $18,7\pm11,0$ мес.

После установки помпы число посещений врача для получения обезболивающих было сведено к минимуму: больные обращались лишь для перезаправок помп и для коррекции дозы. В группе онкологических больных дополнительная коррекция дозы требовалась также в случаях прогрессирования основного заболевания.

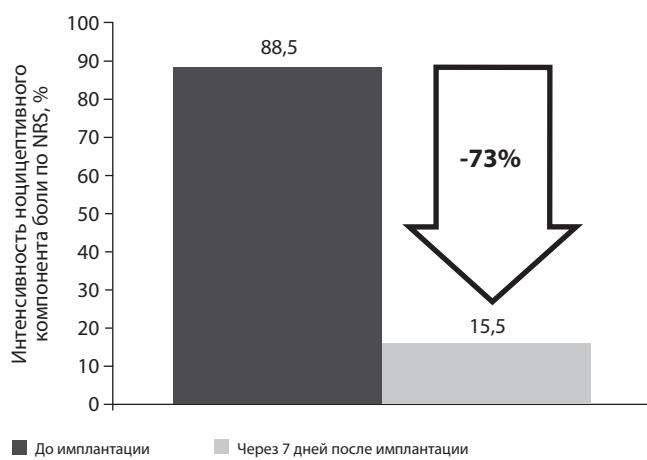


Рис. 6. Динамика ноцицептивного компонента боли (по NRS, %)

Fig. 6. The dynamics of the nociceptive component of pain (NRS, %)

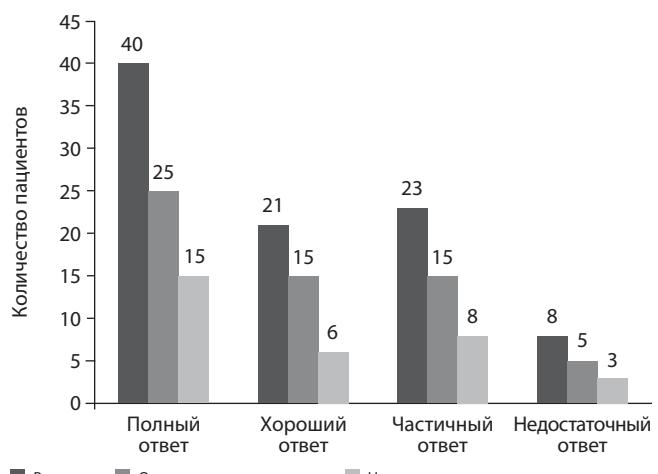


Рис. 8. Оценка эффекта интрапекальной терапии в зависимости от генеза боли при последнем визите

Fig. 8. Evaluation of the effect of intrathecal therapy depending on the genesis of pain at the last visit

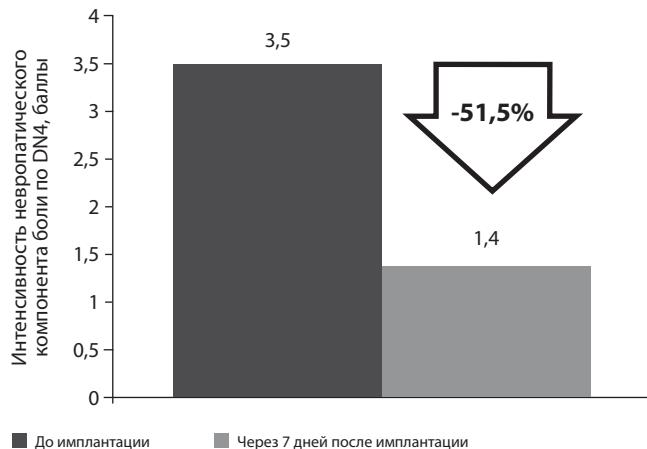


Рис. 7. Динамика нейропатического компонента боли (по DN4, баллы)

Fig. 7. Dynamics of the neuropathic component of pain (for DN4 scale, points)

Соотношение полных, хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных результатов в группах онкологических и неонкологических пациентов представлено на рис. 8. Данные результаты объясняются преобладанием нейропатического компонента боли и висцеральными болями, трудными для опиоидной терапии.

На полученные результаты оказала влияние локализация патологической алгической системы на сегментарном уровне: наилучшие результаты получены при локализации в среднем отделе (достоверность различий $p=0,0037$), хуже – при шейной и тазовых болях, что объясняется особенностями ликвородинамики и положением кончика катетера.

После имплантации помпы пациенты прекращали прием системных опиоидов либо (при высоких дозах ранее ис-

пользуемых препаратов или длительном сроке их приёма) производилась их постепенная отмена на фоне увеличения дозы интрапекального морфина. После подбора оптимальной интрапекальной дозы 40 пациентов (43,47%) полностью прекратили приём каких-либо иных анальгетиков. Суточные дозы иных анальгетических препаратов снизились после имплантации помпы почти в 8 раз. После имплантации помпы отмечено значимое положительное влияние на физическую активность. Средний балл по шкале физической активности через неделю после имплантации помпы увеличился на 1,5 балла.

В целом изменения оценки уровня боли и её влияния на качество жизни пациента по модифицированной шкале Pain and Quality of Life Card [по Исагулян Э.Д., 17] до имплантации помпы и через 90 дней после отражены в многолепестковой диаграмме на рис. 9. Приведенные данные говорят о том, что через 90 дней после установки помпы у большинства пациентов наступало эффективное обезболивание при минимальных побочных реакциях, которое позволило пациентам расширить физическую активность, улучшить ночной сон, благотворно отразилось на психической и сексуальной сферах, на фоне снижения общего количества принимаемых анальгетиков.

В течение эксплуатации помпы отмечен ряд осложнений. В раннем послеоперационном периоде осложнения, связанные с лекарственным препаратом, мы наблюдали у 7,56% пациентов, однако они носили временный характер и легко купировались. На этапе подбора дозы мы отметили один случай передозировки при использовании гибкого режима введения. Из 92 наблюдений в 3-х случаях произведено удаление помпы. В одном случае причиной стало инфицирование зоны стояния катетера в послеоперационном периоде ввиду диастаза краёв раны после амбулаторного снятия швов и позднего обращения пациента. Также в одном случае удаление помпы произведено вследствие некупируемого отёчного синдрома, в одном случае – в связи с раневой ликвореей, которую не удавалось нивелировать никакими из возможных методов. Дислокацию катетера, потребовавшую

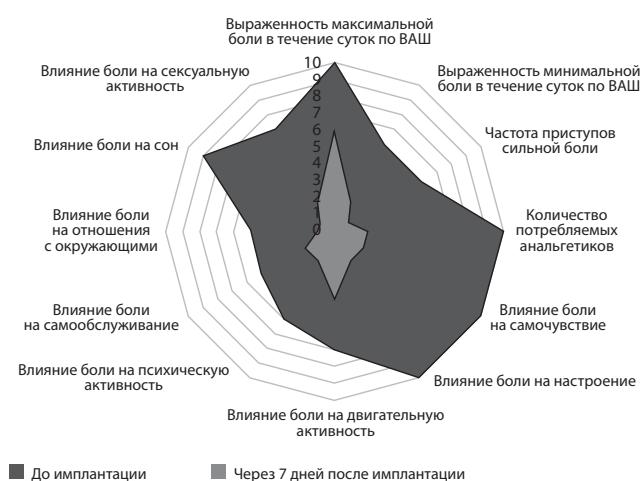


Рис. 9. Средние показатели по шкале Pain and Quality of Life Card в исследуемой группе до имплантации помпы и через 90 дней после операции

Fig. 9. The average scores on the Pain and Quality of Life Card before implantation of the pump and 90 days after surgery

его замены, мы произвели в 4-х случаях. Осложнения, связанные с препаратом, включали: длительный кожный зуд (1,08%), задержка мочи (2,16%), периферические отеки (3,24%), обструкция 8 (8,6%).

Обсуждение

Интратекальная опиоидная терапия как важный метод нейромодуляции принадлежит к числу признанных возможностей обезболивающей терапии. В последние годы этот метод был существенно доработан благодаря развитию новых технологий в плане усовершенствования систем доставки препарата и уточнению показаний к применению метода. В нашей работе интратекальная опиоидная терапия с применением имплантированных программируемых устройств продемонстрировала высокую анальгетическую эффективность и безопасность для лечения болевого синдрома как опухолевого, так и неопухолевого генеза. Её применение позволило как улучшить контроль боли, так и повысить качество жизни за счёт улучшения качества ночного сна, расширения ФА, улучшения психологического состояния, уменьшения или прекращения системного приёма анальгетиков, уменьшив лекарственную нагрузку. В целом по группе положительные результаты лечения были достигнуты у 84 пациентов (91,4%).

Нами было установлено, что после начала интратекального введения морфина в 8 раз уменьшилось использование пациентами системных опиоидных анальгетиков.

При наличии нейропатического компонента боли пациенты продолжали приём прегабалина, габапентина, амитриптилина и других антидепрессантов, но в значительно более низких дозах. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что нейропатический компонент боли лишь отчасти купируется интратекальным введением морфина, а патогенетическая терапия антineуропатическими средствами должна сопровождать интратекальное введение морфина при наличии

нейропатической боли. Резюмируя вышеизложенное, интратекальное введение морфина способно полноценно заменить все принимаемые пациентом опиоидные анальгетики, контролируя практически полностью нон-цицептивный болевой синдром и отчасти способно контролировать боль нейропатического генеза.

Пациенты с резистентным хроническим болевым синдромом вынуждены принимать значительное количество препаратов с различным спектром нежелательных побочных реакций. До имплантации системы каждый пациент в среднем описывал 4,5 побочных реакций анальгетических препаратов, которые он вынужден принимать. После имплантации помпы количество осложнений, связанных с препаратом, составило 15,08 %, а количество хирургических – 7,61%, то есть всего 22 пациента из 92 отметили нежелательные реакции.

У пациентов неонкологическим генезом боли на фоне интратекальной терапии морфином, как правило, достигался стабильный результат; подобранные дозы морфина коррекции не требовали. У онкологических пациентов прогрессирование заболевания часто требовало коррекции обезболивающей терапии. Появление новых метастазов и усиление болевого синдрома вызывало необходимость постепенной эскалации дозы.

При этом широкие возможности программирования помпы и наличие пациент-контролируемой анальгезии в виде болюсного введения позволяли индивидуализировать схему лечения. Таким образом, применение программируемого устройства в функции контролируемой пациентом анальгезии позволяет точно титровать дозу интратекально вводимого морфина, как в сторону увеличения, так и в сторону снижения дозы, чтобы избежать передозировок или недостаточного контроля боли.

По нашим данным, наилучший контроль боли достигается при локализации патологической алгической системы на поясничном уровне спинного мозга, что связано, как мы считаем, с областью наибольшей концентрации морфина при ее выходе из катетера.

Необходимо отметить большую настороженность врачей других специальностей, в том числе онкологов, к применению данного метода. Прежде всего, это вызвано опиоидофобией среди врачей и пациентов. Действительно, применение морфина столь длительное время вызывает опасение перед возможной «зависимостью» от него. Интратекально вводимый морфин не вызывает психической зависимости, а толерантность формируется в меньшей степени, чем это происходит при системном применении опиоидов. Также тревогу вызывает сам факт «противоболевой» операции. В данном случае требуется соотнести потенциальную долгосрочную пользу выполнения операции с возможным риском хирургического вмешательства. Хирургические и анестезиологические риски могут быть снижены путём модификации хода операции. Так, в случае противопоказаний к наркозу вполне реально выполнение операции под местной анестезией. При высоком риске инфицирования (свищи, колостомы, пролежни и др.) следует топически разобщить источник инфекции и зону имплантации насоса. С другой стороны, имплантация помпы не показана пациентам с быстрым и неукротимым прогрессированием опухолевого процесса. Имплантация помпы призвана

улучшить качество активной жизни пациентов с тяжелыми хроническими болевыми синдромами, имеющими длительный прогноз жизни.

В лечении ХБС на сегодняшний день должен применяться комплексный подход, включающий как консервативные, так и инвазивные, в том числе нейрохирургические методики. Развитие современной фармакотерапии направлено либо на разработку «таргетных» в самом широком понимании этого понятия препаратов, либо на их прецизионную доставку. Приведенные нами данные показывают, что определенная группа пациентов со злокачественными новообразованиями, а также пациенты в состоянии длительной ремиссии, могут иметь значительную ожидаемую продолжительность жизни и требуют инвазивной терапии боли.

Согласно традиционным представлениям о лестнице обезболивания, IV ступень терапии боли показана пациентам, не получившим адекватное обезболивание при использовании максимальных доз опиоидных препаратов III линии с коанальгетиками, либо страдающие от непереносимых побочных эффектов. Однако все чаще признается, что интракраниальная терапия позволяет улучшить контроль боли и повысить качество жизни у пациентов, которые неограниченно долго получают системные опиоидные анальгетики в средних дозировках, без полного регресса боли, в тех случаях, когда эскалация дозы опиоидов приведет к зависимости, снижению социального и трудового функционирования и побочным эффектам. В данных ситуациях использование интракраниальной опиоидной терапии обеспечивает лучший контроль боли, «заменяет» системные опиоиды [18, 19].

Список литературы / References

1. Oscar A.L.C. Cancer Pain: pharmacologic, interventional, and palliative approaches. – Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. 2006; 591 p.
2. Ambriz-Tutti M., Rocha-Gonzalez H.I., Castaneda-Corral G., et al. Role of opioid receptors in the reduction of formalin-induced secondary allodynia and hyperalgesia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2009; 619: 25–32.
3. Bier A. Attempts over Cocainisierung of the Rückenmarkers. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir.* 1899; 51: 361–369. German
4. Pert C.B., Snyder S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973; 179: 1011–1014.
5. Yaksh T.L., Rudy T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science.* 1976; 192: 1357–1358.
6. Blackshear P.J., Rohde T.D., Prosl F., Buchwald H. The implantable infusion pump: a new concept in drug delivery. *Med Prog Technol.* 1979; 30: 146–149.
7. Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology.* 1979; 50: 149–151.
8. Onofrio B.M., Yaksh T.L., Arnold P.G. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56: 516–520.
9. Prager J.P. Neuraxial medication delivery: the development and maturity of a concept for treating chronic pain of spinal origin. *Spine.* 2002; 27: 2593–2605.
10. Medtronic Product Performance Report: Data through July 31, 2016; C. 9.
11. Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B. Electrical Inhibition of Pain by Stimulation of the Dorsal Columns, Anesth. Analg curr. Res. 46: 299304, 489–491, 1967.
12. Paice J.A., Penn R.D., Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 11: 71–80.
13. Bedder M.D. Epidural opioid therapy for chronic nonmalignant pain: critique of current experience. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 11: 353–356.
14. Deer T., Chapple I., Classen A., et al. Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain; report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain. *Pain Med.* 2004; 5(1): 6–13.
15. Roberts L.J., Finch P.M., Goucke C.R., Price L.M. Outcome of intrathecal opioids in chronic noncancer pain. *Eur J Pain.* 2001; 5(4): 353–361.
16. Guillemette S., Witzke S., Leier J., et al. Medical cost impact of intrathecal drug delivery for noncancer pain. *Pain Medicine.* 2013; 14: 504–515.
17. Isagulyan Э.Д., Шабалов В.А. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника. Хирургия позвоночника. 2014; (4): 41–48. <https://doi.org/10.14531/ss2014.4.41-48>.
18. Isagulyan E.D., Shabalov V.A. Chronic electrical stimulation of the spinal cord in the treatment of failed back surgery syndrome. *Hirurgiâ pozvonočika (Spine Surgery).* 2014;(4):41-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14531/ss2014.4.41-48>.
19. Pope J.E., Deer T.R. Guide to implantable devices for intrathecal therapy. *Pract Pain Manag.* 2013;3 (8): 1–11.
20. Bottros M.M., Christo P.J. Current perspectives on intrathecal drug delivery. *J Pain Res.* 2014;4 (7): 615–27.

Поступила: 12.05.19
Принята в печать: 14.10.19

Received: 12.05.19
Accepted: 14.10.19