

Neuromodulační léčba chronické bolesti

doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.¹, MUDr. Ivan Vrba, Ph.D.²

¹Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů při Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství

2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Anesteziologicko resuscitační oddělení, Ambulance léčby bolesti Nemocnice Na Homolce, Praha

Neuromodulační techniky patří mezi výběrové metody léčby chronické bolesti. Z hlediska jejich medicínské indikace se řadí svou finanční náročností i operačním přístupem mezi nejnáročnější algeziologické techniky z ekonomického i odborného hlediska. Mezi neuromodulace patří invazivní i neinvazivní přístupy. Popisujeme základní neuromodulační invazivní metody – neurostimulace a lékové aplikace pomocí pumpových systémů, jejich léčebné indikace, základní způsoby použití i diagnózy, u kterých se nejčastěji tyto metody používají.

Klíčová slova: neuromodulace, míšní stimulace, periferní nervová stimulace, pumpové systémy, indikační kritéria, léčba

Neuromodulation in the treatment of chronic pain

Neuromodulatory approaches are among the selective methods of chronic pain management. In terms of their medical indication, its financial demands and operational approach, it ranks among the most challenging algesiologic techniques from the economic and professional point of view. Neuromodulation includes both invasive and non-invasive methods. We describe the basic invasive methods – neurostimulation and intrathecally drug therapy using pump systems, their indications, basic uses and diagnoses in which these methods are most commonly used.

Key words: neuromodulation, spinal stimulation, peripheral nerve stimulation, pump systems, indication criteria

Úvod

Závažné typy a projevy chronické bolesti nejsou vždy dostatečně ovlivnitelné standardními léčebnými postupy. K algoritmu léčby chronické, zejména nenádorové bolesti, patří neuromodulační analgetické metody. Jedná se o výběrové metody, indikované po vyčerpání většiny kauzálních a standardních léčebných metod. Za neuromodulaci se považuje nedestruktivní a reverzibilní analgetická léčba pomocí různě sofistikovaných implantovaných neuromodulačních systémů. Mezi dva základní přístupy v léčbě velmi silných, jinak neovlivnitelných chronických bolestí (CHB) neuromodulačními analgetickými metodami patří elektrická neurostimulace a chemická (léková) neuromodulace. V posledním desetiletí prokazatelně vzrůstá použití neuromodulačních analgetických metod díky novým systémům, technickým pokrokům a novým indikacím v léčbě chronické bolesti (Vrba, 2018).

Neurostimulační invazivní metody

Míšní stimulace (Spinal Cord Stimulation – SCS)

Neurostimulace (NS) patří mezi instrumentální neuromodulační metody, které zajišťují nedestruktivní a reverzi-

bilní přístup k léčbě velmi silných, jinak neovlivnitelných chronických bolestí s využitím elektrického proudu (Kozák et al., 2019).

Neurostimulace znamená ovlivnění přenosu bolesti stimulací nervových tkání či struktur definovaným elektrickým proudem. Je využívána nízkonapěťová elektrická stimulace nervů, mozku a zvláště dorzálních míšních provazců (míšní stimulace – Spinal Cord Stimulation, SCS), kde se blokuje přenos nervových signálů bolesti do mozku. Odhaduje se, že v současné době jsou neurostimulační zařízení zaváděna 15 000–18 000 pacientům ročně, z toho je asi 5 000–6 000 implantací v Evropě, všeobecně se nejvíce používají stimulace zadních provazců míšních (SCS). Metoda vyžaduje vysoké náklady, a proto rozhodnutí o implantaci je prováděno za přísných výběrových kritérií. SCS se používá u chronických bolestivých stavů nenádorového původu, jen zcela výjimečně se tyto metody provádějí u onkologických diagnóz. Cílem neurostimulační léčby je snížení bolesti, omezení analgetické medikace, zlepšení funkčnosti a kvality života pacienta (Gharibo et al., 2014).

V současné době jsou neuromodulační metody velmi rozšířené a celosvětově počet neurostimulačních

výkonů narůstá. Při použití neuromodulačních metod je průměrná úleva od bolesti o 50–70 % u 80 % implantovaných nemocných (Kozák et al., 2019).

Neuromodulace nabízejí alternativu v léčbě těch případů, kde méně invazivní terapie nejsou účinné nebo jsou zatíženy nezvládnutelnými vedlejšími účinky, kauzální terapie není možná a nejsou indikované neurodestruktivní výkony. Pro úspěšnou léčbu neuromodulačními technikami je podstatné, aby byla stanovena přesná diagnóza, zjištěna etiologie chronické bolesti a určen její typ. Neuropatický typ bolesti lépe odpovídá na léčbu neurostimulačními technikami než bolesti nociceptivní (Kozák et al., 2012; Andres et al., 2013)

SCS elektrody se zavádí epidurálně ve všech míšních etážích, v krční, hrudní i bederní oblasti dle lokalizace bolesti. Klasickou indikací pro SCS je neuropatická bolest po operačních výkonech na páteři s přetrvávající bolestí (Failed Back Surgery Syndrome – FBSS). U FBSS je zaváděna jedna nebo dvě elektrody do dolních segmentů hrudní páteře. Elektroda do krční oblasti je indikována u závažných chronických bolestí v oblasti horních končetin a krku, méně pro bolesti hlavy. V oblasti horní hrudní páteře se implantace SCS provádí nejčastěji u neztišitelných stenokardií.

Obr. 1. Přístrojový set k SCS: generátor, prodlužovací kabely a perkutánní elektrody



Z hlediska indikací je možné použití neurostimulace u více typů bolesti, nejen u neuropatické, ale i u viscerální bolesti a funkčních poruch (Vrba et Kozák, 2007; Derbyshire, 2007).

Při výběru neurostimulačních přístrojů máme k dispozici plně implantovaný konvenční systém s vnitřním zdrojem energie nebo implantované systémy s možností zevního perkutánního dobíjení generátoru. Konvenční systémy stimulují frekvencí od 25 do 120 Hz. Posledních deset let se prosazují systémy vysokofrekvenční a s kombinovaným režimem stimulace, které jsou zevně dobíjitelné, je však u nich vyšší energetická spotřeba při trvale spuštěné stimulaci a je tedy nutné pravidelně dobíjet generátor z elektrické sítě – většinou několikrát týdně. Oproti konvenční SCS jsou stimulační frekvence řádově vyšší (10 kHz), a tím je charakter stimulace zcela změněn. U vysokofrekvenční SCS je, na rozdíl od konvenční, generátor pulzů neustále spuštěn a je pravidelně dobíjen telemetrickým způsobem. U konvenčního systému SCS má pacient při spuštění přístroje parestezie, které překrývají jeho bolest. Většinou si stimulaci pouští několikrát denně a vnímá parestezie jako analgetickou stimulaci. U vysokofrekvenční SCS je po celých 24 hod. puštěna stimulace, pacient nevnímá stimulační proudy a měl by pociťovat pouze ústup bolesti. V tomto smyslu může být jeho použití pro určitou skupinu pacientů komfortnější, pro jiné je naopak přínosnější pocit „příjemného brnění“. Délka činnosti plně implantovaného systému je limitována životností baterií. Neurostimulační systém se typicky skládá ze zdroje energie, ze spojovacích kabelů a z elektrod (obrázek 1). Naprogramování je kombinací – interakcí

mezi amplitudou, šířkou pulzu a frekvencí elektrického proudu a zvolením optimální kombinace pólů na elektrodě + (anoda pól) a – (katoda pól) elektrody (Kozák et al., 2019).

Výběr pacienta k SCS je dán splněním povinných vyšetření a kritérií. Obsahuje diskuzi s pacientem i s jeho rodinou o vlastní metodě, o očekávaných cílech, rizicích i režimu života se SCS. Úspěšný výsledek zavedené metody není dán pouze poklesem bolesti, součástí dobrého výsledku je i snížení analgetické medikace a zlepšení funkčnosti jedince a jeho kvality života, což se hodnotí při pravidelných kontrolách v příslušném neuromodulačním centru (follow up).

Multidisciplinární přístup je podstatný pro správný výběr pacienta i úspěšné provádění neuromodulačních metod a jejich sledování. Skládá se z pěti fází (Kozák et al., 2019):

1. **Výběr vhodného pacienta a jeho všeobecná příprava** před plánovaným výkonem. Soubor povinných vyšetření před výkonem, v závěru je vyjádřen souhlas s plánovaným výkonem SCS. Jedná se o vyšetření: algeziologické z neuromodulačního centra, neurochirurgické, psychologické, psychiatrické, imunologické a neurologické. Dále se doplňují pomocná vyšetření dle indikace jednotlivých odborníků, nejčastěji se indikují neurofyzilogická vyšetření a zobrazovací metody.

2. **Předimplantační testování a schválení k neuromodulační metodě** se provádí testováním pacienta pomocí invazivní přístupů, např. při použití kontinuální epidurální analgezie, na některých pracovištích se používají zevní stimulační metody, např. transkutánní elektrická neurostimulace (TENS).

3. **Perioperační stimulační test a zkušební období.** Během operačního výkonu je provedeno zavedení elektrod do zadního epidurálního prostoru, do zvolené etáže páteře a peroperačně je elektroda testována. Vlastní detailní umístění se provádí až dle komunikace s pacientem během výkonu a zhodnocení analgezie – pokrytí bolestivé oblasti paresteziemi testové stimulace. Tato fáze odpadá u vysokofrekvenčních systémů, kde pacienti stimulované parestezie necítí ani po definitivním zavedení generá-

toru a zavedení elektrod v první fázi se provádí bez peroperačního stimulačního testu.

4. **Kompletní implantace neuromodulačního systému** do podkoží (někdy i subfasciálně) se provádí po 7–10 dnech testovacího období zpravidla při hospitalizaci pacienta. Pacient během testovací poimplantační fáze má externalizovaný kabel k elektrodě, učí se pracovat se stimulací a hodnotí její efekt. Lékař dle sledování jeho záznamů bolesti, resp. popisu analgezie při spuštění SCS indikuje definitivní implantaci generátoru. Ten je umístěn v podkoží, nejčastěji v oblasti podbřišku či v gluteálním prostoru u stimulace zad a dolních končetin a pod klavikulou u implantace SCS pro oblast krku a horní části hrudní páteře. Pro zajištění stimulace lze použít i chirurgicky zavedenou elektrodu, která má své přednosti (větší účinná plocha, spolehlivější fixace elektrody), ale za cenu vyšší invazivity při operačním zavádění s nutností použití celkové anestezie (obrázek 2).

5. **Postimplantační péče o nemocného** po zavedení neuromodulačního systému včetně generátoru spočívá v pravidelných kontrolách funkce – stimulace pomocí telemetrického měření, které ukazuje fyzikální parametry stimulace (napětí na elektrodě, frekvenci, impendanci) a využití přístroje pacientem – častost stimulace, intenzity stimulace a spotřebu energie generátoru. Během návštěvy pacienta je možné parametry stimulace měnit k zajištění optimální analgezie i energetické spotřeby. Součástí postimplantační péče je úprava farmakoterapie, žádoucí je úplné vysazení analgetik, zejména opioidů při dostatečné analgezií pomocí SCS. V dlouhodobém horizontu je pak pacient sledován na implantujícím pracovišti, které řeší technické úpravy parametrů i možné komplikace spojené s provozem SCS.

Nejčastější indikací pro SCS je postlaminektomický syndrom – Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), proto zavedení SCS u této indikace uvádíme jako typický příklad.

Při léčbě FBSS často není možný kauzální přístup a standardní a méně invazivní metody v mnoha případech

Tab. 1. Indikace k míšní neurostimulaci (Kapural, 2010)

- FBSS – zde s převahou neuropatických bolestí v dolních končetinách
- arachnoidita a radikulopatie
- angina pectoris jinak léčebně či operačně neovlivnitelná, syndrom X
- ischemická choroba dolních končetin, Burgerova či Raynaudova choroba
- komplexní regionální bolestivý syndrom
- pahýlová bolest (fantomová bolest méně vhodná)
- neuralgie různé etiologie
- viscerální bolesti (obrázek 3)
- výjimečné bolesti z nádorových příčin, zejména s výraznou neuropatickou složkou a dostatečnou dobou přežívání

Obr. 2. Chirurgická elektroda s opakovaně nabíjitelným generátorem



Obr. 3. Vícečetné zavedení elektrod do hrudní páteře pro SCS u viscerální bolesti



Obr. 4. Stagger postavení elektrod v krční úseku páteře



selhávají, přicházejí tedy jako léčebná možnost neuromodulační metody. FBSS patří mezi smíšené bolesti (složka nociceptivní a neuropatické bolesti), kde předimplantační zkoušky rozhodnou o použití nejvhodnější neuromodulační metody. Orientačně se dá říci, že neuropatické bolesti (stálé, ostré, kořenné bolesti s projekcí do jedné či obou končetin, často klidové bolesti a špatně ovlivnitelné opioidy) lépe odpovídají na neurostimulační techniky, zatímco nociceptivní bolesti (axiální, difúzní, tupé a měnlivé bolesti, většinou závislé na pohybu, dobře odpovídají na léčbu opioidy) lépe reagují na intraspinální aplikaci léků. Rozhodující pro úspěšnost neuromodulace je odpovědný výběr pacienta k provedení neuromodulační implantace.

Je nutné se zmínit o několika zásadách při výběru nemocného s onemocněním FBSS. Důležité je upřesnění přítomných etiologických faktorů, které se podílejí na vzniku a udržování FBSS. Mimo pečlivé klinické zhodnocení je zásadní provedení MR, elektromyografických vyšetření a kvantitativních senzorických testů. Diagnostickým přínosem může být pozitivní odpověď na selektivní nervové blokády. Významnější, než u většiny jiných chronických bolestivých stavů, je psychologické, příp. psychiatrické zhodnocení stavu nemocného. Psychogenní faktory a psychická nadstavba hrají u FBSS velmi významnou a někdy až rozhodující roli jak ve vzniku, tak zejména v udržování tohoto onemocnění.

Pro spolehlivý analgetický účinek SCS u FBSS by měla být umístěna elektroda v oblasti epidurálního prostoru páteře, nejčastěji ve výši hrudních obratlů Th8–Th10. Ideální lokalizace elektrod pro stimulaci oblasti dolní bederní páteře je v této oblasti Th páteře se dvěma paralelně umístěnými elektrodami v tzv. „stagger“ pozici s póly elektrody střídavě proti sobě (obrázek 4). Jedná se o paralelní umístění elektrod do několika milimetrů od fyziologické středové roviny s posunem o jeden kontakt mezi sebou, ev. s jednou elektrodou s větším počtem aktivních kontaktů.

Vlastní zavedení elektrody se provádí u pacienta ležícího na břiše pod kontrolou rtg C ramene k přesné-

mu umístění elektrody v zadním epidurálním prostoru. Přesné uložení elektrody je závislé na správném vyvolání příjemných parestezií v bolestivé oblasti, o kterých nám vypovídá pacient při peroperačním testování stimulace. Tento způsob zavedení platí pro konvenční SCS, u dnes již běžné vysokofrekvenční stimulace je možné elektrody implantovat v celkové anestezii, jelikož pacient při vysokých frekvencích nemá parestезie – pouze cítí analgetickou úlevu.

Používané hodnoty konvenční stimulace u FBSS jsou většinou ve velkém rozsahu: amplituda kolem 0,5–5 V (novější systémy přecházejí na intenzitu měřenou v mA), frekvence stimulace bývá kolem 60–80 Hz, šíře vlny je typicky kolem 210–330 mikrosekund.

Byly provedeny srovnávací studie pacientů s FBSS, kteří se při progresi nálezů podrobili buď chirurgické reoperaci nebo zavedení SCS. Po vyhodnocení nezávislou skupinou dvě třetiny operovaných by raději přistoupilo k léčbě SCS, zatímco pouze 17% léčených SCS by zvolilo raději reoperační výkon. S tím souvisí i doporučení, která se stále častěji v neurochirurgii prosazují, aby se lékař dle stavu pacienta a jeho onemocnění rozhodl u progresu FBSS mezi plánem další neurochirurgické operace, či upřednostnil SCS léčbu (Russo et Van-Buyten, 2015). Jako komplikace neurostimulační léčby u FBSS se dle výsledků mnoha studií uvádí výskyt neurologických postižení pod 1%, výskyt migrace elektrod mezi 1–15%, poškození hardware systému pod 2%, infekce se vyskytuje mezi 0,5 až 15% (Deer et al., 2019).

Shrnutí

- SCS se ukazuje jako účinná léčba pro jinak neovlivnitelné bolesti končetin neuropatické etiologie, méně pak pro samostatné bolesti zad.
- Prospektivní i retrospektivní studie ukazují, že až 80% pacientů s FBSS může být zlepšeno pomocí SCS o více než 50%.
- Komplexní bolestivý stav u FBSS (bolest zad a jedné či obou nohou) vyžaduje vysoce flexibilní implantační SCS systém. Tento systém musí umožňovat řídit proud elektronicky nejméně nad dvěma segmenty míchy

a elektronicky řídit proud v mediolaterálním směru a aktivovat vícečetné elektrické kontakty současně.

- Mimořádně důležitá je povinnost lékařů a jejich týmů provádět průběžné kontroly pacientů se SCS, úpravy programů a ev. i řešení zdravotních či technických komplikací v postimplantačním období. Léčba bolesti u FBSS je dynamickým procesem a může docházet ke změnám projevů bolesti s nutností změn analgetické stimulace ev. i využití dalších léčebných metod včetně možné indikace k reoperaci při progresi onemocnění páteře.
- I když pokrytí dolních končetin paresteziemi a následná úleva od bolesti se podaří u většiny pacientů s SCS, úleva od bolesti v oblasti dolních zad a kříže zůstává velkou výzvou. Nicméně i analgetické pokrytí těchto oblastí se stále častěji daří díky programovacím možnostem nových neurostimulačních systémů.
- Cílem SCS u těžkých bolestivých stavů je nejen vlastní snížení bolesti, ale také zlepšení kvality života a snížení až vysazení analgetické medikace, zejména opioidů.

Periferní nervová stimulace (Peripheral Nerve Stimulation – PNS)

Periferní nervová stimulace (PNS) se používá v léčbě mnoha chronických bolestivých syndromů, zejména však u mononeuropatického poškození s jasně dominující neuropatickou bolestí. Historicky byly vyvíjeny elektrody plochého tvaru tak, aby co nejlépe převáděly elektrické impulzy na nerv. Aktuálně jsou ploché (paddle) elektrody používané méně a dominuje používání obdobných elektrod jako k míšní stimulaci (elektrody cylindrického tvaru ve formě katétru), které jsou zaváděné perkutánně při použití různých metod navigace. Nejčastěji se používá nervová stimulace speciální jehlou k detekci nervové struktury a s vyvoláním motorické odezvy a následně zavedení vlastní elektrody pod sonografickou kontrolou. Vždy je však potřeba konečné uložení elektrody ozřejmit pomocí rtg zobrazení.

Kritéria výběru nemocných k PNS

se neliší od všeobecných podmínek u SCS, výběr pacientů je založen na indikacích více odborností a důraz je opět kladen i na psychologické a psychiatrické vyšetření. Dále je pacient vyšetřován a testován k posouzení plánovaného analgetického efektu u PNS. Určitou výpovědní hodnotu má účinná analgetická blokáda postiženého periferního nervu místním anestetikem a takto vyvolaný analgetický efekt. Spolehlivější test se provádí dlouhodobějším zavedením katétru k plánovanému nervu, nervové struktuře, kterou plánujeme ovlivňovat pomocí PNS. Určitou výpovědní hodnotu má i analgezie při použití TENS, zde však platí větší nejistota o výsledku testu než u periferní nervové blokády.

Indikace k PNS. Indikací k použití PNS jsou především mononeuropatické bolesti neovlivnitelné jinou terapií, velmi často poúrazové etiologie, částečná avulze plexu, neuropatie na podkladě úžinových syndromů (entrapment nervu), následky pooperačních traumat a jiných traumat. Podobně jako při použití stimulační terapie v míše (SCS), musí být k úspěšné periferní stimulaci nutné zachování alespoň částečné nervové vodivosti (např. po postherpetické neuralgii je nutné zachování alespoň části kožních senzoričkových funkcí). Vždy je nutné dostatečně validní neurofyzilogické testování postižené oblasti (elektromyografie (EMG), somatosenzorické evokované potenciály (SSEP) apod.) a zjištění přesné etiologie a úrovně nervového poškození.

Umístění elektrody k PNS by mělo splňovat podmínku min. 80% pokrytí bolestivé plochy paresteziemi. Jelikož většinou není možnost peroperační kontroly ideálního zavedení elektrody, nejlepší umístění elektrody je v průběhu nervu, kraniálně od oblasti poškození daného nervu a v místě, kde je minimální pohyb končetiny a nervu. Například pro oblast *nervus medianus* a *ulnaris* je nejvhodnější umístění elektrody v oblasti střední části humeru v brachiální rýze (obrázek 5). Umístění generátoru při PNS je vždy potřeba konzultovat s pacientem a rozhodování není jen v závislosti na preferovaném místě, ale je také nutné posoudit subkutánní prostor a vrstvu tu-

Obr. 5. Umístění elektrody k perifernímu nervu (*nervus medianus*)



kové tkáně v místě plánované implantace generátoru. Nejčastější umístění generátoru u PNS v oblasti paže, axily a horní hrudní oblasti je infraklavikulární oblast, pro oblast zavedené PNS v tibiální, či ischiadické oblasti je to gluteální region a boční strana stehna příslušné dolní končetiny.

Shrnutí

Bolest v končetině nebo v oblasti nervové distribuce je neuropatická. Poškození nervu je neurofyzilogicky verifikované.

- Opakované nervové bloky, radiofrekvenční postupy nebo kontinuální katéetrové bloky jsou účinné v úlevě od bolesti v oblasti, která je nervem inervována.
- Perkutánní zkušební období pomocí TENS, provedené proximálně od místa léze periferního nervu, ukazuje alespoň 50% úlevu od bolesti.
- Předoperační testy kontinuálními svodnými bloádami se dosáhlo významného funkčního zlepšení končetiny, krevního průtoku, např. zlepšení kontroly alodynzie a hyperalgezie.

Obr. 6. Plně programovatelná pumpa Synchro-med II s katétrem pro s. a. aplikaci léků



- Pacient vyhověl obecným požadavkům k výběru pacientů k neurostimulačním metodám – více v odstavci o SCS.

PNS se tedy ukazuje jako velmi efektivní a účinná pomoc u jinak neovlivnitelných chronických bolestivých stavů v oblasti postiženého nervu. Mimo nejvíce PNS v oblasti periferních končetinových nervů se více rozvíjejí i techniky stimulace jednotlivých nervů a kořenů mimo končetiny. Jedná se o stimulace jednotlivých nervů jak v oblasti páteře, tak mimo ni. V oblasti páteře se jedná zejména o stimulaci dorzálních segmentálních kořenů v oblasti krční a hrudní.

Budoucnost v použití neurostimulačních analgetických metod

Perspektivou pro PNS je vývoj miniaturizovaných a speciálně zaměřených elektrod. Začínají se používat i malé flexibilní subepineurální platinové elektrody mikroskopu a peroperační elektrofyziologické monitorování k zjištění optimálního uložení elektrod. Je však nutný další vývoj elektrod pro jejich použití i u slabých periferních nervů. Poté bude možné i zkvalitnění perkutánních stimulací u dalších nervů, jako jsou genitofemorální, hypogastické a kraniální nervy a jejich větve.

V zahraničí i u nás se již používají i malé elektrody sdružené s generátorem v malém systému, který se jednoduše zavádí perkutánním vpichem (all in one). V oblasti navigace elektrody k nervovým strukturám na periférii dochází také k pokrokům – nepoužívají se už pouze rtg přístroje, ale i sonografie v kombinaci se stimulačními přístroji ke správnému umístění elektrody k nervové struktuře.

SCS je využívána stále mnohem častěji než PNS a i vývoj technologií v té-

to oblasti pokračuje rychlým tempem. Aktuálně je dostupný i systém, který nepotřebuje napojení elektrody k implantovanému generátoru a implantuje se elektroda, jejíž součástí je i miniaturizovaný generátor. Při rozhodování o implantaci SCS se nabízí i nové kvality programování díky novým technickým možnostem, ovládacím a monitorovacím systémům. Nové technologie cílené na SCS mají za cíl zejména zkvalitňování analgetické stimulace, její účinnosti i nastavení a co nejsrozumitelnějšího ovládání pro pacienta. Aktuální inovace v programování stimulačních analgetických režimů umožňují v jednom systému nejen kombinace s různými frekvencemi stimulace (40 Hz až 10 kHz), ale i nastavení speciálních režimů, např. Prisme Burst, Whisper (vysokofrekvenční stimulace), které se vzájemně liší i mechanismem působení od tradiční, na paresteziích založené, klasické tonické stimulace.

Stimulační technologie také ve větší míře využívají zpětnovazebné mechanismy a „samostatně“ dokáží upravovat a optimalizovat kvalitní pokrytí analgezie. Nové technologie typu MICC (Multiple Independent Current Control) automaticky vypočítává cíl stimulace a určí hlavní bod zájmu pro stimulaci pokročilé technologii, dokáží zaznamenat a mapovat spinální prostory, stanovit rozměry subarachnoidálního prostoru a objemu mozkomíšního moku, dle toho pak dokáží automaticky upravovat parametry stimulace. Do budoucnosti lze počítat s dalším rozvíjením postupů elektrické stimulace na dalších, méně dostupných nervových strukturách, s použitím miniaturizace neuromodulačních systémů. Hlubou budoucnosti určitě je intuitivní analgezie „chytrými“ neurostimulačními přístroji, založená na zpětnovazebných mechanismech stimulačních systémů, která zajistí pacientovi stálou úlevu od bolesti bez nutnosti používání analgetik (Kozák et al., 2019).

Dlouhodobá aplikace léků do intraspínálního (subarachnoidálního) prostoru (pumpové systémy)

K dlouhodobé aplikaci léků do intraspínálního, převážně subarach-

noidálního (s. a.) prostoru se používají elektronicky řízené pumpy. Tyto systémy se používají od 80. let minulého století k léčbě jinak nevládnutelných chronických nádorových i nenádorových bolestivých stavů a při léčbě spasticity. Protože tyto systémy jsou invazivně zaváděné a poměrně drahé, je velmi důležitá správná, tedy účinná a bezpečná dlouhodobá funkce těchto systémů (Vrba, 2018).

Nejvýznamnější výhoda s. a. aplikace ve srovnání se standardními typy aplikace léků spočívá v tom, že léky účinkují v těsné blízkosti míst jejich aplikace. Dochází k obejití hematoencefalické bariéry, a tím se zvyšuje terapeutická efektivita. Použití nízkých dávek léků (až 300× nižší dávky ve srovnání s p. o. příjmem a asi 100× nižší než u i. m. či s. c. aplikace) snižuje pravděpodobnost výskytu komplikací a nežádoucích vedlejších účinků. Velkou výhodou dlouhodobé s. a. aplikace léků je jejich přímý účinek zabezpečující významnou analgezii bez postižení motorických funkcí, snížení další analgetické terapie a neinvazivní postup při změně dávky (Bolash et Mekhail, 2014). S. a. aplikace léků má zejména u dlouhodobého použití významné výhody proti epidurální aplikaci: jednodušší detekce cílového prostoru a zavedení katétru, menší riziko obstrukce katétru, možnost použití nižších dávek (cca 10× nižších), a tím i nižší výskyt vedlejších nežádoucích účinků (Erdine et Andrés, 2006).

Systémy pro aplikaci léků do intraspínálního prostoru jsou buď zevní (používané např. v anesteziologické praxi), které jsou levné, ale pro dlouhodobou aplikaci nevýhodné. Dále se používají podkožně umístěné portové systémy, což jsou již implantabilní systémy, ale bez možnosti nastavení kontinuálního a programovatelného dávkování. Podkožně implantované pumpové systémy jsou na různé úrovni sofistikovaného provozu od „fix rate“ systémů se stálou (neměnnou) rychlostí aplikace léku (např. 1 ml/den) až po plně sofistikované s nastavením aplikace léků i dle aktuálních změn se potřeb nemocného s možností pacientem kontrolované analgezie (PCA) aplikace (obrázek 6).

Obr. 7. Rtg snímky implantovaného pumpového systému pro dlouhodobou aplikaci léků do s. a. prostoru (předožadní a boční)



Tab. 2. Doporučené počáteční dávky pro s. a. aplikaci léků pro léčbu chronické bolesti (Vrba, 2019)

Morfin	0,1–0,5 mg/den
Hydromorfon	0,01–0,15 mg/den
Zikonotid	0,5–2,4 µg/den
Fentanyl	25–75 µg/den
Bupivacain	0,01–4 mg/den
Clonidin	20–100 µg/den

Indikace k s. a. analgetické aplikaci léků (Deer et al., 2017; Vrba, 2019):

- bolesti z nádorových příčin (např. difúzní onkologické bolesti),
- bolesti z nenádorových příčin – axiální bolesti zad (např. mnohočetné kompresní zlomeniny, difúzní spondylóza, spinální stenóza),
- FBSS – smíšená bolest s převahou bolestí v zádech,
- KRBS, spíše 1. typu (reflexní sympatická dystrofie),
- viscerální i somatické bolesti u bolestí břicha a pánve,
- bolesti končetin (kořenové a kloubní bolesti)

- bolesti trupu (např. postherpetická neuralgie a posttorakotomické bolesti),
- spasticita s bolestí (např. roztroušená skleróza, poranění míchy).

Implantace pumpového systému se provádí většinou v celkové anestezii v poloze na boku pod clonou vhodné antibiotické prevence. Nejprve se zavede katétr do s. a. prostoru s pomocí Tuohy 50 jehly v oblasti bederního obratle L3–4 a posune se tak, aby se konec katétru nacházel v oblasti úrovně nebo těsně nad úrovní odpovídající zdroji bolesti. Přesnou pozici katétru je možné zkontrolovat pomocí rtg zobrazovacího zařízení přímo na sále nebo následně po implantaci (konec katétru je rtg kontrastní) (obrázek 7). Podkožní tunelizací je katétr protažen k pumpě umístěné v podkožní kapse na břicho a připevněn k podkožně implantované pumpě. Aplikací program pumpy je třeba nastavit co nejdříve po implantaci kompletního systému pomocí lékařského ovladače. Přitom je nezbytné u pacienta monitorovat životní funkce, aby nedošlo i k fatálnímu předávkování pacienta. Dále se nastaví vhodná hodnota léku pro kontinuální aplikaci, která vychází z předešlé opioidní spotřeby a výsledků ve zkušebním období (období, kdy se jednoduššími aplikačními systémy testuje analgetická vhodnost léků, zejména morfinu, a jejich příp. vedlejší nežádoucí účinky). Postupně se testuje nejvhodnější dávka (tedy nejnížší možná dávka zajišťující dostatečný analgetický efekt) pro s. a. aplikaci (tabulka 2). S výhodou je při tom využití systému PCA při nastavování optimální dávky pro dlouhodobou léčbu chronického bolestivého stavu. Předpokládaná životnost plně programovatelné pumpy je kolem 6–7 let, závisí i na nastavených infuzních parametrech (Vrba, 2019).

Dle konsensu odborníků z roku 2016 jsou používány pro s. a. aplikaci mnohé léky, ale jen tři z nich (morfin, zikonotid, baclofen) jsou schválené americkou Food and Drug Administration (FDA) a Evropskou komisí pro zdravotnictví (EMA), další léky jsou používány „off label“ na podkladě doporučení a zkušeností (Deer et al., 2017). Dle tohoto konsensu jsou k s. a. aplikaci navrženy do 1. linie opioid morfin s neopioidním

lékem zikonotidem, v dalším pořadí i další silné opioidy (zejména hydromorfon, fentanyl a sufentanil) a jejich kombinace s neopioidními léky (např. bupivacain a clonidin). Podobně jako v předešlých algoritmech jsou v dalších liniích s. a. léčby použity léky, příp. směsi léků s klesajícím doporučením k použití na podkladě snižující účinnosti a bezpečnosti (Deer et al., 2019).

Komplikace a nežádoucí účinky léků při dlouhodobé s. a. aplikaci

- Nežádoucí lékové účinky
- Komplikace vyplývající z implantace systému (zdravotní komplikace)
- Komplikace vyplývající ze selhání systému (technické komplikace)

Nežádoucí vedlejší účinky s. a. aplikovaných léků se dělí na krátkodobé (např. útlum dechu, retence moče, pruritus, zácpa, nauzea a zvracení) a dlouhodobé (např. hormonální a imunologické změny, otoky, tolerance, hyperalgesie a vznik granulomu) (Vrba, 2019).

Dlouhodobá aplikace léků do s. a. prostoru u pečlivě vybraných nemocných je efektivní a přitom dosti bezpečná metoda léčby chronické bolesti, která zlepšuje kvalitu života, zvyšuje pracovní a rehabilitační možnosti a přitom snižuje dlouhodobé náklady na léčebnou péči. Základem pro snižování rizik neuromodulační léčby je i zde správný výběr pacientů, kvalitní výcvik zdravotnického personálu a dostatečná monitorace pacienta. Velká pozornost se věnuje zvýšení bezpečnosti při použití systémů pro s. a. terapii a použití nových efektivnějších léků (Deer et al., 2017). Na vzestupu je použití ultrazvuku a použití nových materiálů ke zvýšení pevnosti katétru a zlepšení designu pump. Zkouší se využití některých, již osvědčených analgeticky působících léků (např. gabapentin). Vyvíjejí se i nové léky pro zvýšení stability léků v s. a. prostoru, pro zabezpečení větší bezpečnosti a dlouhodobějšího analgetického efektu s. a. aplikace (Deer et al., 2019).

Zavedením neuromodulačního systému péče o tyto nemocné zdaleka nekončí. Jsou potřebné pravidelné kontroly příslušným neuromodulačním centrem, je nezbytná trvalá podpora

a pomoc při vzniku komplikací a dalších problémech během celého průběhu neuromodulační léčby. Je potřebné, aby tito nemocní měli u sebe průkazku nositele neuromodulačního systému a aby byli dostatečně a kvalitně informováni o vlastním neuromodulačním systému, o jeho správném a bezpečném používání (Vrba, 2019).

Závěr

Základním předpokladem úspěchu neuromodulační analgetické léčby je velmi pečlivý a uvážlivý výběr vhodného pacienta, který by měl splňovat všeobecné indikace a podmínky k zavedení neuromodulačního systému (Vrba, 2018). Nejdůležitější jsou: jasná strukturální etiologie bolesti, selhání standardní léčby, realistické očekávání výsledků léčby a pochopení této léčby pacientem (Adler et Lotz, 2017). Je ale vždy nutné si uvědomit, že veškeré neuromodulační metody i přes jejich efektivitu jsou pouze součástí komplexního algoritmu léčby těch nejsložitějších stavů chronické bolesti. Tyto metody přinášejí již i v České republice mnoha pacientům

úlevu od bolesti u těch nejsložitějších a mnohdy na jinou léčbu refrakterních chronických bolestivých stavů a určitě jim bude patřit čím dále významnější místo v léčbě chronické bolesti i v budoucnosti.

Literatura

1. Adler JA, Lotz NM. Intrathecal pain management: a team-based approach. *Journal of Pain Research* 2017; 10: 2565–2575.
2. Andres JD, Perotti L, Villaneuva-Perez V, Sensio-Samper JM, Fabregat-Cid G. Role of lumbosacral retrograde neuro-modulation in the treatment of painful disorders. *Pain Physician* 2013; 16: 145–153.
3. Bolash R, Mekhail N. Intrathecal pain pumps – indications, patient selection, techniques, and outcomes. *Neurosurg Clin N Am* 2014; 25: 735–742.
4. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, De Andrés JA, Erdek M, Patin D, Grider JS, Doleys DM, Jacobs MS, Yaksh TL, Poree L, Wallace MS, Prager J, Rauck R, DeLeon O, Diwan S, Falowski SM, Gazelka HM, Kim P, Leong M, Levy RM, McDowell G, McRoberts P, Naidu R, Narouze S, Perruchoud CH, Rosen SM, Rosenberg WS, Saulino M, Staats P, Stearns LJ, Willis D, Krames E, Huntoon M, Mekhail N. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on intrathecal drug infusion systems. *Best practices and guidelines. Neuromodulation* 2017; 20: 96–132.
5. Deer TR, Jain S, Hunter C, Chkravarthy K. Neurostimulation for intractable chronic pain. *Brain Sci* 2019; 9: 23.
6. Derbyshire SW. Imaging visceral pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 178–182.
7. Gharibo Ch, Laux G, Forzani BR, Sellars CH, Kim E, Zou S. State of the field survey: Spinal cord stimulator use by

academic pain medicine practices. *Pain Medicine* 2014; 15: 188–195.

8. Kapural L, Sessler D, Tluczek H, Nagem H. Spinal Cord Stimulation for visceral abdominal pain. *Pain Medicine* 2010; 11: 347–355.

9. Kozák J, Vrba I, Masopust V, Fricová J, Rokyta R. Neuromodulace v léčbě chronické bolesti. In: Bolest. Kršiak M, Kozák J, Rokyta R (eds.). Praha, Tigris 2012: 595–621.

10. Kozák J, Kozák Š, Vrba I. Základní neuromodulační metody v léčbě chronické bolesti. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2019; 30: 153–161.

11. Russo M, Van-Buyten JP. 10-kHz-frequency SCS therapy: A clinical summary. *Pain Medicine* 2015; 16: 934–942.

12. Vrba I, Kozák J. Neurostimulace v léčbě ischemických bolestí typu anginy pectoris. In: Neuromodulace. Houdek M, Kozák J, Ševčík P, Vrba I. Praha, Grada Publishing 2007: 131–142.

13. Vrba I. Současné možnosti léčby chronické bolesti léky aplikovanými do subarachnoidálního prostoru. *Postgraduální medicína* 2019; 6: 509–513.

14. Vrba, I. Intraspinalní aplikace opioidů v neuromodulační léčbě. In Kozák, J. (Ed.), *Opioidy*. Praha: Mladá fronta 2018; 1: 267–281.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(5): 356–362

doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů při Klinice rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha
j.kozak@lfmotol.cuni.cz

