

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 615.2:616.85:616-08-31.32

DOI: 10.12737/article_5b985784d99f23.21342560

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ОПИОИДНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОГО НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Д.И.Переверзев^{1,2}, В.В.Погорелов¹, Н.В.Симонова², В.А.Доровских²

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области

Благовещенская городская клиническая больница, 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Представлены сведения о состоянии проблемы фармакорезистентной нейропатической боли. Приводятся определения фармакорезистентной нейропатической боли, позволяющие точно выделить таких пациентов и спланировать тактику их лечения. Интратекальное введение опиоидных анальгетиков используется в клинической практике с 1979 года и в настоящее время также имеет определенные показания к применению благодаря высокой анальгетической эффективности. Представлен случай лечения фармакорезистентного нейропатического болевого синдрома центрального генеза у пациента, перенесшего спинальную травму и стабилизирующую операцию на позвоночнике. Консервативная терапия, проводимая в течение 3 лет, расценена как неэффективная, и пациенту была выполнена имплантация интратекального порта для проведения длительной опиоидной терапии. Срок наблюдения составил 6 месяцев. Эффект процедуры позволил пациенту отказаться от массивной медикаментозной терапии, а также существенно повысить уровень качества жизни.

Ключевые слова: фармакорезистентный нейропатический болевой синдром, интратекальное введение опиоидов, интратекальный порт, морфин, анальгезия.

SUMMARY

EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF CONTINUOUS INTRATHECAL OPIOID THERAPY IN THE TREATMENT OF PHARMACORESISTANT NEUROPATHIC PAIN SYNDROME

D.I.Pereverzev^{1,2}, V.V.Pogorelov¹, N.V.Simonova², V.A.Dorovskikh²

¹Blagoveshchensk City Clinical Hospital, 32 Bol'nichnaya Str., 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The article gives information about the way how the problem of pharmacoresistant neuropathic pain is solved. It presents the definitions of pharmacoresistant neuropathic pain, which makes it possible to accurately identify such patients and to plan tactics for their treatment. Intrathecal opioid analgesia has been used in clinic practice since 1979 and has gained a great popularity till now due to its high analgesic potency. The case of treatment of pharmacoresistant neuropathic pain syndrome of central origin in a patient who had spinal injury and stabilizing spinal surgery is presented. Con-

servative therapy for 3 years was considered to be ineffective and the patient was implanted with an intrathecal port for long-term opioid therapy. The follow-up period was 6 months. The effect of the procedure allowed the patient to abandon the massive drug therapy, as well as significantly improve the quality of life.

Key words: pharmacoresistant neuropathic pain syndrome, intrathecal opioids, intrathecal port, morphine, analgesia.

По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), нейропатической болью является боль, возникающая непосредственно вслед за повреждением или заболеванием соматосенсорной системы [5]. Болевые синдромы, развивающиеся при поражении периферической нервной системы, относятся к периферической нейропатической боли. Наиболее частыми причинами повреждения периферической нервной системы являются метаболические нарушения, травма, интоксикации, инфекционный процесс, механическое воздействие. Центральная нейропатической боль возникает вследствие повреждения структур ЦНС в результате травмы спинного и головного мозга, компрессионной, сосудистой, пострадиационной миелопатии, ишемического и геморрагического инсульта, рассеянного склероза, опухолевого поражения, воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, сирингомиелии [2].

По данным многоцентрового клинико-эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, выполненного в 2008 г. под эгидой Российского общества по изучению боли (РОИБ), встречаемость любой боли у пациентов невролога составила 39%, а нейропатической боли или ее компонента на амбулаторном приеме – 18%. Нейропатическая боль снижает качество жизни пациентов, влияет на физическое и эмоциональное функционирование, мобильность и работоспособность, сопряжена со значительными экономическими затратами. До 21% всех пациентов с хронической болью имеют клиническую депрессию, при этом у части этих больных отмечается вторичное суицидальное поведение [3]. Таким образом, хронический нейропатический болевой синдром является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

В литературе все чаще используется термин «фармакорезистентная (или рефрактерная) нейропатическая боль». Под фармакорезистентной нейропатической болью подразумевается нейропатическая боль, которая не поддается лечению, проведенному в соответствующие сроки препаратами с доказанной эффективностью и в адекватных дозах. Шотландский медицинский консорциум приводит следующее описание пациентов с фармакорезистентной нейропатической болью: «пациенты, у которых не удается достичь адекватного уменьшения болевого синдрома, либо пациенты, не переносящие стандартную терапию методами как первого, так и второго ряда». Конкретизируя, боль должна отвечать ряду специфических критериев: продолжительность не менее 6 месяцев; выраженность боли не

менее 40 мм по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ); отсутствие ответа на стандартную терапию, включающую применение габапентина или прегабалина, трициклического антидепрессанта и третьего, потенциально эффективного препарата (в т.ч. опиоидных анальгетиков, трамадола, ботулинического токсина) [4]. В случае фармакорезистентности нейропатической боли наиболее эффективным и обоснованным является применение интервенционных методик, в том числе интратекальной опиоидной терапии [1].

С момента открытия в 1971 г. опиоидных рецепторов, расположенных в задних рогах спинного мозга, на повестку дня встал вопрос о возможности их непосредственной стимуляции с целью достижения адекватной анальгезии. В середине 1970-х гг. были изучены различные типы опиоидных рецепторов и соответствующие эндогенные лиганды. В 1976 г. исследователями доказано наличие опиоидных рецепторов в спинном мозге приматов, в том же году появились первые сообщения о спинальной анальгезии опиоидами у животных в эксперименте. Позднее последовала серия клинических исследований по изучению эффективности перидурального и интратекального применения морфина. С тех пор методика успешно использовалась для лечения боли, в том числе, хронической боли различного генеза. Преимуществом такого способа является относительно небольшая системная нагрузка при высокой локальной концентрации анальгетика и высокой эффективности [3, 5].

Как известно, боль может возникать под влиянием различных стимулов, на которые развиваются однотипные цепи электрохимических событий, называемые ноцицепцией. Компонентами ноцицепции являются трансдукция (стимуляция первичных болевых рецепторов), трансмиссия (передача возбуждения с периферии в ЦНС), модуляция (преобразование болевого сигнала) и перцепция (восприятие боли головным мозгом). Процесс модуляции происходит на уровне задних рогов спинного мозга, где наблюдается наибольшая концентрация опиоидных рецепторов. Опиоиды при интратекальном введении проникают в вещество спинного мозга и взаимодействуют с этими рецепторами, вызывая ингибирующий модулирующий эффект. Небольшая фракция препарата проникает в жировую клетчатку эпидурального пространства, откуда абсорбируется в системный кровоток и затем связывается с опиоидными рецепторами вышележащих центров головного мозга, приводя к усилению нисходящей тормозной импульсации и способствуя снижению восприятия боли [3].

Возникновение большинства побочных эффектов опиоидных анальгетиков, введенных интратекально, зависит от дозы препарата. Типичными реакциями являются зуд, тошнота и рвота, задержка мочеиспускания и угнетение дыхания. Угнетение дыхания, частота возникновения которого составляет около 3% и зависит от дозы введенного препарата, является самым серьезным побочным эффектом, который может наблюдаться после интратекального введения опиоидов, поэтому на

начальном этапе спинальной опиоидной терапии необходим мониторинг жизненно важных функций. Описаны и другие побочные эффекты, которые наблюдаются крайне редко и в большинстве своем являются дозозависимыми, и регрессируют после прекращения действия препарата. Имеются сообщения о развитии сонливости, запоров, гиперальгезии, рецидивировании простого герпеса, возникновении сексуальной дисфункции, расстройств зрения, нарушении терморегуляции, появлении отеков, аллергических реакций, нарушений сердечного ритма, выпадении волос [2].

В качестве клинического примера предлагаем рассмотреть случай применения интратекальной опиоидной терапии.

Пациент В., 33 г., направлен на консультацию в кабинет интервенционного лечения хронической боли Благовещенской городской клинической больницы в связи с выраженным хроническим нейропатическим болевым синдромом, резистентным к консервативной терапии. В анамнезе: кататравма с компрессионно-оскольчатый переломом С6 и С7 позвонков, по поводу чего было выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции тел С5-С6 позвонков, спондилодеза С4-С7 стабилизирующей системой типа «МЭШ» и пластиной «Medtronic» (2013 г.). Спустя год от момента травмы больной начал отмечать появление интенсивного болевого синдрома в ягодицах, сопровождающегося чувством жжения. Со слов пациента, зона болевых ощущений постепенно увеличивалась и на момент осмотра распространялась по всем нижним конечностям, больше слева. При осмотре пациент предъявлял жалобы на выраженный болевой синдром (интенсивность боли достигала 8 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с вариабельностью до 10 баллов), нарушение сна (вследствие болевого синдрома нарушен процесс засыпания, общая продолжительность сна достигала 4-5 часов в сутки). Оценка по шкале PainDetect составила 32 балла, по опроснику LANSS – 17 баллов, что указывало на нейропатический характер болевого синдрома. Оценка качества жизни по опроснику SF-36 показала резкое снижение социальной активности, а также наличие выраженной депрессии. При неврологическом осмотре выявлены смешанный ассиметричный тетрапарез до умеренного в левой руке, спастического грубого в ногах, больше слева, проводниковые нарушения чувствительности с уровня С7, частичные нарушения функций тазовых органов по центральному типу. Локально в области ягодиц, задних поверхностей нижних конечностей, пяток и стоп определялись зоны гиперестезии и аллодинии. Медикаментозная терапия включала в себя трамадол 200-300 мг/сутки в/м, димедрол 20-30 мг/сутки в/м, прегабалин 600 мг/сутки, габапентин 1800 мг/сутки, атаракс 75 мг/сутки с эпизодическими дополнительными инъекциями различных нестероидных противовоспалительных средств при усилении боли. Учитывая наличие резистентного центрального нейропатического син-

дрома, принято решение о применении интратекальной опиоидной терапии.

После получения информированного согласия выполнены 2 диагностических интратекальных инъекции морфина в дозах 0,5 и 0,7 мг посредством люмбальных пункций с получением положительного ответа в виде регресса болевого синдрома на 80 и 100%, чувства жжения на 50 и 80%, соответственно. Положение пациента – лежа на боку. В асептических условиях под рентгенологическим контролем иглой Tuohy 18G на уровне L₄-L₅ выполнена пункция интратекального пространства интерламинарным доступом. После получения ликвора полиуретановый катетер 20G заведен на 10 см в краниальном направлении. Разрез кожи до 4 см в подреберной области с формированием подкожного кармана и укладыванием в него порта, соединенного с дистальным концом катетера, после предварительной подкожной туннелизации последнего до места разреза. Проверка проходимости и корректного положения порт-системы введением 2 мл омнипака. Кожная рана ушита 4-мя узловыми швами. В последующие семь дней осуществлялось титрование дозы морфина и наблюдение за пациентом, а также обучение родственников методике инъекции в порт. Побочные эффекты (кожный зуд, задержка мочеиспускания) постепенно регрессировали. Оптимальной по соотношению польза/побочные эффекты признана доза 0,5 мг морфина 1 раз в 24-48 часов в режиме «по требованию». Дополнительно назначен прегабалин 75-150 мг/сутки и amitriptиллин 25 мг/сутки. Кожная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10-е сутки в ЦРБ по месту жительства.

Через 3 месяца наблюдения пациент отмечал улучшение качества ночного сна, стабилизацию психо-эмоционального состояния, снижение болевого синдрома до 0 баллов по ВАШ и чувства жжения на 20-30% на фоне интратекальной терапии морфином в дозе 0,5-0,7 мг 1 раз в 48-72 часа и дополнительного приема прегабалина 75 мг/сутки и amitriptиллина 25 мг/сутки. Пациент вернулся к занятиям физкультурой и мероприятиям реабилитации, из побочных эффектов отмечал редкие эпизоды задержки мочеиспускания, требующие катетеризации мочевого пузыря.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует, что интратекальное введение опиоидных анальгетиков – эффективный и достаточно безопасный (при условии соблюдения соответствующих правил) способ лечения хронического болевого синдрома. При оптимальном выборе дозы препарата можно получить адекватный контроль над болью при минимальной частоте возникновения побочных эффектов даже у пациентов с фармакорезистентной нейропатической болью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеелигер А., Мельник Н.Ю. Длительная непрерывная интратекальная инфузия опиоидов как метод лечения хронического болевого синдрома // Вестник Тамбовского университета. Серия: гуманитарные

науки. 2008. Вып. 8(64). С.26–31.

2. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Шабалов В.А., Гуца А.О., Древал' О.Н., Коновалов Н.А., Кашеев А.А., Дорохов Е.В., Зайцев А.М., Кирсанова О.Н. Хирургическое лечение хронического нейропатического болевого синдрома. Клинические рекомендации. М.: Реалграфика, 2016. 47 с.

3. Тимербаев В.Х., Генев П.Г., Смирнова О.В. Интратекальное введение опиоидов – ситуация в мире и в России // Анестезиология и реаниматология. 2015. №3. С.70–75.

4. Чурюканов М.В., Дорохов Е.В. Фармакорезистентная нейропатическая боль // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013. №2. С.84–88. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2419>

5. Чурюканов М.В., Катущкина Э.А. Лечение нейропатической боли с позиций доказательной медицины // Consilium medicum. Неврология. 2014. Т.16, №2. С.71–74.

REFERENCES

1. Zeeliger A., Melnik N. Yu. Continuous uninterrupted

intrathecal infusion of opioids as a method of treatment of chronic pain syndrome. *Vestnik Tambovskogo universiteta* 2008; 8:26–31 (in Russian).

2. Isagulyan E.D., Tomskiy A.A., Shabalov V.A., Gushcha A.O., Dreval' O.N., Kononov N.A., Kashcheev A.A., Dorokhov E.V., Zaytsev A.M., Kirsanova O.N. Surgical treatment of chronic neuropathic pain syndrome (clinical guidelines). Moscow: Realgrafika; 2016 (in Russian).

3. Timerbaev V.H., Genov P.G., Smirnova O.V. Intrathecal opioid analgesia – state in the world and in the Russian Federation. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2015; 3:70–75 (in Russian).

4. Churyukanov M.V., Dorokhov E.V. Pharmacoresistant neuropathic pain: Role of proper assessment in the understanding and tactics of correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013; 5(2):84–88 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2419>

5. Churyukanov M.V., Katushkina E.A. Treatment of neuropathic pain from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium medicum. Nevrologiya* 2014; 16(2):71–74 (in Russian).

Поступила 08.06.2018

Контактная информация

Денис Игоревич Переверзев,

врач анестезиолог-реаниматолог,

аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии
Амурской государственной медицинской академии.

Благовещенская городская клиническая больница,

675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32.

E-mail: pereverzeff@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Denis I. Pereverzev,

MD, Physician of Department of Anaesthesiology and Reanimation,

Postgraduate student of Department of Hospital Therapy

with Pharmacology Course of the Amur State Medical Academy.

Blagoveshchensk City Clinical Hospital,

32 Bol'nichnaya Str., 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation.

E-mail: pereverzeff@inbox.ru