



МЕТОДЫ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

А. Зеелигер¹, В.П. Берснев²

¹Центр патологии позвоночника и противоболевой терапии клиники «ЛИНКС ФОМ РЕЙН», Кельн, Германия

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

Применение нейрохирургических методик для купирования хронической невропатической боли используется при неэффективности консервативных многомерных стратегий лечения. В настоящее время к инвазивным методам, направленным на уменьшение периферических болей, прибегают только в исключительных случаях из-за высокого процента возникающих осложнений. Терапевтическое воздействие методов нейромодуляции — электрической нейростимуляции спинного мозга и интратекальной (эпидуральной) опиоидной терапии — обеспечивает стойкое купирование болевого синдрома и не оказывает цито- и нейротоксического воздействия.

Ключевые слова: хроническая невропатическая боль, нейромодуляция, электрическая нейростимуляция, интратекальная опиоидная терапия.

NEUROMODULATION METHODS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME

A. Zeeliger, V.P. Bersnev

Neurosurgical methods of chronic neuropathic pain reduction are used in cases when conservative multimodal treatment is ineffective. Nowadays invasive techniques for peripheral pain reduction are used only in exceptional cases due to the high rate of neurological complications. Neuromodulation therapeutic intervention including electric spinal cord neurostimulation and intrathecal (epidural) opioid administration ensure a stable reduction of pain syndrome and does not exert cyto- and neurotoxic effect.

Key Words: chronic neuropathic pain, neuromodulation, electrical neurostimulation, intrathecal opioid administration.

Hir. Pozvonoc. 2008;(1):46–50.

Электрическая нейростимуляция и эпидуральное применение опиоидов являются признанными методами лечения нейрогенных фармакорезистентных болей [3, 19, 24, 25, 27, 36]. В клинической терминологии электрическая нейростимуляция и автоматическое подбололочечное введение опиоидов и других лекарств обобщены как методы нейромодуляции, механизм действия которых основан на модуляции антиноцицептивной системы [16, 18, 21, 26, 31, 32]. При этом, в противовес нежелательным эффектам и осложнениям, которые могут появиться при применении других методов нейрохирургических вмешательств на спинном мозге, возникающие в этом случае побочные действия носят обратимый характер, поскольку нейромодуляция не оказывает разрушительных или нейротоксических эффектов [2, 9, 14, 32, 36].

С учетом актуальных выводов молекулярной биологии, в которых болевая память рассматривается как последствие специфической активизации определенных генов в спинном мозге [18], лечебное воздействие электрической нейростимуляции спинного мозга и подбололочечной опиоидной терапии проявляется в новом свете: новейшие знания о механизмах воздействия этих методов доказывают, что они оказывают тормозное влияние на вызванную болью активизацию нервных клеток в задних рогах спинного мозга [33].

Среди различных методов нейромодуляции чаще всего применяется эпидуральная стимуляция спинного мозга (spinal cord stimulation – SCS), или нейростимуляция [36], при этом используются системы с одним и несколькими электродами [6, 9, 10]. Нейростимуляция возможна на различных уровнях нервной системы:

в области периферических нервов [15], спинного мозга [18, 22, 32], таламуса [5, 17, 23], *ganglion trigeminale* и двигательной области коры большого мозга [4, 5].

Результаты нейростимуляции показывают различную положительную динамику, а в случаях ее применения у пациентов, страдающих болевым синдромом, тяжело поддающимся лечению признанными мультимодальными обезболивающими методами, можно избежать использования длительных и требующих больших финансовых затрат как медикаментозных, так и немедикаментозных альтернативных методов лечения, влекущих за собой выраженные побочные эффекты и тем самым оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов. При этом имеющиеся данные показывают, что несмотря на изначально высокие финансовые затраты, связанные с имплантацией

системы SCS, дальнейшее длительное применение нейростимуляции приводит к существенному сокращению затрат на лечение [7, 11, 29, 32].

Электрическая стимуляция заднего столба спинного мозга в лечении хронических болей была введена С. Shealy et al. в 1967 г. [31]. Основанием для клинического применения электростимуляции была разработанная R. Melzack, P. Wall [26] «теория контроля ворот», в которой авторы высказали утверждение о том, что электрическая активизация толстых миелинизированных нервных волокон, передающих неболевые сенсорные импульсы, блокирует болевую активность тонких немиелинизированных волокон в задних рогах спинного мозга.

Стимуляция спинного мозга, согласно клиническому опыту, является средством выбора в случаях невропатических болей после неполного повреждения периферических нервов, нервных корешков и собственно спинного мозга [16, 31]. Проведенные в последние годы нейрофизиологические и нейрофармакологические исследования [8, 10, 14–16, 18, 20, 32] дали следующие новые результаты о механизмах воздействия эпидуральной SCS:

1. Модуляция боли через SCS затрагивает несколько невральных систем. SCS непосредственно блокирует ноцицептивную трансмиссию сначала в *tractus spinothalamicus*, а затем на сегментарном уровне, в задних рогах спинного мозга и через полисинаптические соединения с мозговым стволом.
2. SCS понижает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывает периферическую вазодилатацию, повышение температуры кожи и уменьшение частоты сердечных сокращений.
3. SCS высвобождает многочисленные вещества со свойствами трансмиттера или нейромодулятора, например ГАМК, серотонин, вещество P, адреналин и глицерин. Активизация опиоидов, обусловленная стимуляцией, маловероят-

на, так как налоксон не может купировать стимулирующее действие SCS.

Стимуляция периферических нервов применяется при невропатических болях [15], комплексном региональном болевом синдроме I и II типа, фантомных болях, неполном поражении нервного сплетения [12, 17].

Нейроаксиальная стимуляция применяется в случае упорных болей, которые не реагируют или недостаточно реагируют на системное использование опиоидов [25, 27, 29] при радикулопатиях [1, 32, 33], частичном поражении нервного сплетения [19], неполном поражении спинного мозга [24], фантомной боли [12], невралгии при опоясывающем лишае и после него [36], посттравматическом и послеоперационном болевом синдроме [4, 13, 14, 18].

Также существует экспериментальный и клинический опыт применения метода нейростимуляции в лечении эпилепсии, психиатрических заболеваний, посттравматических и урологических нарушений, определенных расстройств движения [17, 23].

Противопоказаниями к нейроаксиальной стимуляции являются полный разрыв корешка спинно-мозгового нерва и повреждение спинного мозга [36].

Интракраниальная стимуляция показана в случаях таламического болевого синдрома, полного или частичного повреждения спинного мозга, разрыва нервных корешков [5, 17, 23].

Метод электрической стимуляции спинного мозга может осуществляться посредством имплантированных эпидуральных электродов как через внешний радиочастотный трансмиттер, так и через полностью имплантируемый, работающий на батареях импульсный генератор, программируемый извне. Оперативное вмешательство проходит в два этапа: проведение тестовой стимуляции через эпидуральный электрод, выводимый чрескожно; в случае положительного результата теста производится имплантация приемника, который соединяется с установленным в эпидураль-

ном пространстве спинного мозга электродом, распределение полюсов которого происходит таким образом, что электрическая модуляция концентрируется непосредственно в задних рогах спинного мозга, богатых нейропептидами. Имплантация перидурального электрода проводится под местным наркозом при соблюдении строгой асептики.

С момента введения стимуляции спинного мозга С. Shealy et al. [31] в США, а также после первого применения метода в Европе [36] в свет вышло более 300 публикаций по вопросу клинического действия электрической стимуляции. Недостаток большинства работ заключается в ретроспективности исследований и наличии различных критериев учета уменьшения боли. С целью представления достоверных данных в этой обзорной статье отражены только результаты новейших проспективных мультицентрических исследований и одного проспективного рандомизированного исследования, проведенного в США.

К. J. Burchiel et al. [14] обследовали 70 пациентов с хроническими болями в спине и ногах. Все пациенты были подвергнуты единым критериям отбора и многомерной оценке болевого синдрома и качества жизни до и после имплантации стимулятора спинного мозга. В течение одного года лечения все параметры, относящиеся к боли и качеству жизни, значительно улучшились. В целом, терапия оказалась удачной для 55 % пациентов, у которых боли уменьшились, по меньшей мере, на 50 %. У 17 % пациентов осложнения потребовали проведения корректирующих вмешательств.

К. Kumar et al. [24] провели исследования пациентов с имплантированными системами SCS, причем наиболее частотное показание «синдром неудачных операций на позвоночнике» (Failed Back Surgery Syndrom – FBSS) наблюдалось у 48,5 % пациентов. Авторы констатировали в ходе последующей среднестатистической работы, проводимой в течение 15 лет,

что у 59 % пациентов уменьшение боли после имплантации проходило «хорошо» или «очень хорошо».

В качестве следующего результата поступило сообщение о том, что психиатрическая оценка при установлении показаний к стимуляции спинного мозга улучшает длительный результат. В обобщенном виде новейшие проспективные и проконтролированные исследования не имеют значительных отличий от результатов ранних ретроспективных исследований [9, 32, 33, 36].

Возможные осложнения при проведении стимуляции спинного мозга: перелом электрода – 0,5–4 % случаев, локальная раневая инфекция – 1–3 %, смещение электрода – 8–15 % [24]. Интраспинальные или интракраниальные инфекции, гематомы, повреждения нервов и истечение ликвора описываются крайне редко.

С момента открытия нейропептидов и рецепторов опиата в мозговом стволе и спинном мозге [34] эпидуральная опиоидная терапия получает возрастающее признание в лечении упорных болей, резистентных к сильнодействующим пероральным анальгетикам, а также оказывается эффективной в случаях болевого синдрома, обусловленного опухолевым процессом [36]. Было установлено, что спинально введенные наркотики сначала действуют на пресинаптические и постсинаптические рецепторы в *substantia gelatinosa* заднего рога спинного мозга. При этом вызванная анальгезия не влияет на тактильные ощущения, моторные функции или симпатические рефлексы [21, 25, 29].

Успешные болюсные инъекции опиоидов впервые были проведены J.K. Wang et al. в 1979 г. [34]. Позднее предпринимались болюсные инъекции через перманентные подкожные резервуары. С начала 80-х гг. XX в. в нашем распоряжении находятся имплантируемые инфузионные насосы для непрерывного интратекального применения наркотических средств [29]. Их преимуществами по отношению к системному использованию являются непрерывное

поступление лекарства непосредственно в область спинального рецептора опиата, незначительные побочные эффекты, сниженный риск инфекций, возможность адаптации дозы, независимость пациента и тем самым улучшение качества его жизни [25, 28].

Во всем мире самое большое распространение в качестве средства для интратекального применения нашел морфин. Гидрофильность и длительная адгезия к рецептору позволяют считать морфин золотым стандартом в терапии хронических болей, неизлечиваемых другими способами. В Германии также широко распространено интратекальное и интравентрикулярное применение бупренорфина, который по причине своей липофильности хорошо подходит для лечения сегментарных болей.

В отличие от эпидуральной электростимуляции, наибольшее воздействие которой проявляется при лечении невропатических болей, эпидуральное медикаментозное лечение подходит как для ноцицептивных, невропатических и смешанных форм боли, так и для лечения болей при мышечной спастичности, на которые нельзя оказать влияния другими, менее инвазивными видами терапии [21].

В то время как интратекальная опиоидная терапия при болях неопластического генеза является общепризнанным методом лечения, по поводу длительного лечения опиоидами при хронических болях, не вызванных опухолевым процессом, высказываются предостережения, обусловленные страхом перед появлением зависимости, развитием переносимости лекарств и непреодолимого патологического влечения.

На международных конференциях в Мемфисе (1997) и Брюсселе (1998) был проведен обмен опытом и высказаны рекомендации к использованию эпидурального опиоидного лечения также при злокачественных болях. Предпосылкой для применения этого метода, по рекомендациям международных конференций по выработке консенсуса, является всеобъемлю-

щее обучение медицинского персонала, уверенное владение данным методом многопрофильными командами врачей, а также глубокое понимание анатомии, психологии, нейрофармакологии нейромодуляторных центров в спинном и головном мозге, а также знание системных осложнений. Кроме того, существенными составляющими успеха применения метода являются точная диагностика и тщательный отбор пациентов [21].

Решения конференций по выработке консенсуса опираются в значительной степени на ретроспективные исследования. J.A. Paice et al. [28] в проведенном мультицентрическом исследовании собрали данные из 35 медицинских центров о 429 пациентах, из которых 42 % страдали от болей после многократных операций на позвоночнике, а 31 % имели боли неопластического генеза. Превосходные результаты лечения были достигнуты у 52 % всех пациентов, хорошие – у 42 %, отрицательные – у 6 %. При этом среднестатистическое уменьшение боли у пациентов составило 61 %.

В исследовании M. Winkelmueller и W. Winkelmueller [35] было дополнительно обследовано 120 пациентов, которым вследствие хронических злокачественных болей в 1988–1993 гг. вводили опиоиды через имплантированные лекарственные насосы. Из 120 обследованных 73 пациента страдали смешанными ноцицептивно-невропатическими болями после многократных операций на позвоночнике, 34 имели невропатические боли после ампутаций, параличей при поперечном поражении спинного мозга, разрывов нервных корешков в шейном и поясничном отделах позвоночника, а 13 – ноцицептивные боли после многочисленных операций на крупных суставах. Наблюдение за пациентами продолжалось от шести месяцев до пяти с половиной лет после имплантации лекарственного насоса. Исследователи установили, что при невропатических болях, в особенности при деафферентационных, лучшие резуль-

таты достигаются при длительном лечении: уменьшение боли на 68 % после шестимесячного наблюдения и на 62 % после среднестатистического последующего наблюдения в течение трех лет и четырех месяцев. Во всех группах уменьшение боли в среднем составило 67,4 %, а при длительном лечении в течение трех лет и четырех месяцев – 58,1 %. Большинство пациентов (92 %) были довольны лечением, а 81 % сообщили о значительном улучшении качества жизни [35].

В работе М. Bahls [7] отмечено, что у 40 пациентов, которым имплантировали лекарственные насосы после болевого анамнеза, составившего в среднем 9,4 года, качество жизни, по шкале Карнофски, увеличилось уже в первый год лечения в среднем с 37,5 до 75,0 %.

Анализ соотношения экономических затрат и эффективности лечения показал, что уже в течение первого года после имплантации существует возможность получения значительного и эффективного уменьшения боли и ежегодной экономии затрат, составлявшей 13 400 DM на пациента. Это было осуществлено, прежде всего, благодаря снижению расходов

на медикаментозное лечение болей и на посещение врачей.

Осложнения, возникающие в ходе лечения, чаще всего носят техногенный характер. Так в 12–18 % случаев отмечены смещение и облитерация катетера, а также разъединение его составляющих. Менее чем в 5 % случаев причиной экплантации становятся технические дефекты имплантированного насоса. Развитие таких инфекций, как менингит, происходит в исключительных случаях [7].

При проведении интратекальной опиоидной терапии возможны временные побочные эффекты: тошнота, рвота, кожный зуд, нарушения мочеиспускания, которые со временем регрессируют, длительные побочные эффекты (нарушения либидо и пототделения, периферические отеки, общая усталость) отмечены менее чем у 15 % пациентов [25, 29, 36].

Подводя итоги, можно сказать, что непрерывное интратекальное применение опиоидов у пациентов с хроническими болями, не обусловленными опухолевым процессом, может значительно повысить качество жизни этих больных, является экономически выгодным и имеет незначительное количество побочных эффектов.

Таким образом, методы нейромодуляции в лечении хронических болевых синдромов нашли широкое применение и доказали свою эффективность. Происходит их дальнейшее совершенствование: в области электростимуляции спинного мозга улучшается дизайн электродов, при этом надежды возлагаются на использование многополюсных электродов, управляемых внешними компьютерными программами [6, 9]. Прогресс в интратекальной терапии возможен, с одной стороны, в области технического развития лекарственных насосов, которые позволят получать информацию о количестве и концентрации медикаментов в имплантированной системе как лечащему врачу, так и пациенту, что существенно облегчит внешнее управление дозированной подачей лекарственного вещества. С другой стороны – новшеством может стать применение неопиоидов, например циклотида, являющегося значительно более эффективным, чем морфин [23, 30]. В то же время остается открытым вопрос, о том, какой спектр хронических болевых синдромов может излечиваться этим новым веществом, имеющим по сравнению с морфином меньшее количество побочных эффектов.

Литература

1. **Нинель В.Г.** Электростимуляция спинного мозга в лечении тяжелых болевых синдромов туловища и конечностей нейрогенной природы. Дис. ... д-ра мед. наук М., 1994.
2. **Шабалов В.А.** Функциональная нейрохирургия. Лечение тяжелых болевых синдромов // Клиническая неврология / Под ред. А.Н. Коновалова. М., 2004. Т. 3. Ч. 2. С. 403–419.
3. **Шабалов В.А., Исагулян Э.Д.** Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов // Вопросы нейрохирургии. 2005. № 4. С. 11–18.
4. **Шабалов В.А., Исагулян Э.Д.** Хроническая электростимуляция спинного и головного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов. Дис. ... канд. мед. наук М., 2006.
5. **Шабалов В.А.** Хроническая электростимуляция глубоких структур и коры головного мозга в лечении нейрогенных болевых синдромов // Патогенез. 2005. № 2. С. 26.
6. **Alo K.M., Holsheimer J.** New trends in neuromodulation for the management of neuropathic pain // Neurosurgery. 2002. Vol. 50. P. 690–704.
7. **Bahls M.** Inaugural-Dissertation. Neurochir. Universitätsklinik Freiburg, 1997.
8. **Barolat G., Schwartzman R., Woo R.** Epidural spinal cord stimulation in the management of reflex sympathetic dystrophy // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1989. Vol. 53. P. 29–39.
9. **Barolat G.** A prospective multicenter study to assess the efficacy of spinal cord stimulation utilizing a multi-channel radio-frequency system for the treatment of intractable low back and lower extremity pain. Initial considerations and methodology // Neuromodulation. 1999. Vol. 2. P. 179–183.
10. **Barolat G., Oakley J.C., Law J.D., et al.** Epidural spinal cord stimulation with a multiple electrode paddle lead is effective in treating intractable low back pain // Neuromodulation. 2001. Vol. 4. P. 59–66.
11. **Bell G.K., Kidd D., North R.B.** Cost-effectiveness analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome // J. Pain Symptom Manage. 1997. Vol. 13. P. 286–295.
12. **Brossetta J., Barbera J., de Vera J.A., et al.** Spinal cord stimulation in peripheral arterial disease. A cooperative study // J. Neurosurg. 1986. Vol. 64. P. 71–80.
13. **Burchiel K.J., Anderson V.C., Wilson B.J., et al.** Prognostic factors of spinal cord stimulation for

- chronic back and leg pain // Neurosurgery. 1995. Vol. 36. P. 1101–1111.
14. **Burchiel K.J., Anderson V.C., Brown E.D., et al.** Prospective, multicenter study of spinal cord stimulation for relief of chronic back and extremity pain // Spine. 1996. Vol. 21. P. 2786–2794.
15. **Buschmann D., Oppel F.** [Peripheral nerve stimulation for pain relief in CRPS II and Phantom-limb pain] // Schmerz. 1999. Vol. 13. P. 113–120. German.
16. **Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L., et al.** Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // Pain. 1993. Vol. 52. P. 259–285.
17. **Coffey R.J.** Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review // Pain Med. 2001. Vol. 2. P. 183–192.
18. **Haddadan K., Krames E.S.** The effect of spinal cord stimulation, overall, and the effect of differing spinal cord stimulation technologies on pain, reduction in pain medication, sleep and function // Neuromodulation. 2007. Vol. 10. P. 156–163.
19. **Harke H., Ladleif H.U., Grentenkort P.** Spinal Cord Stimulation (SCS) Indikationen in der chronischen Schmerztherapie // J.A.I. 1996. Vol. 3. P. 43–48.
20. **Hassenbusch S.J., Stanton-Hicks M., Schoppa D., et al.** Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy // J. Neurosurg. 1996. Vol. 84. P. 415–423.
21. **Hassenbusch S.J., Portenoy R.K., Cousins M., et al.** Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery – report of an expert panel // J. Pain Symptom Manage. 2004. Vol. 27. P. 540–563.
22. **Klotz U.** Ziconotide – a novel neuron-specific calcium channel blocker for the intrathecal treatment of severe chronic pain – a short review // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 44. P. 478–483.
23. **Kumar K., Toth C., Nath R.K.** Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience // Neurosurgery. 1997. Vol. 40. P. 736–747.
24. **Kumar K., Toth C., Nath R.K., et al.** Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain – some predictors of success. A 15-year experience // Surg. Neurol. 1998. Vol. 50. P. 110–120.
25. **Kumar K., Kelly M., Pirlot T.** Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy // Surg. Neurol. 2001. Vol. 55. P. 79–88.
26. **Melzack R., Wall P.D.** Pain mechanisms: a new theory // Science. 1965. Vol. 150. P. 971–979.
27. **Onofrio B.M., Yaksh T.L.** Long-term pain relief produced by intrathecal morphine infusion in 53 patients // J. Neurosurg. 1990. Vol. 72. P. 200–209.
28. **Paice J.A., Penn R.D., Shott S.** Intraspinal morphine for chronic pain: a retrospective, multicenter study // J. Pain Symptom Manage. 1996. Vol. 11. P. 71–80.
29. **Raffaelli W., Andruccioli J., Righetti D., et al.** Intraspinal therapy for the treatment of chronic pain: a review of the literature between 1990 and 2005 and suggested protocol for its rational and safe use // Neuromodulation. 2006. Vol. 9. P. 290–308.
30. **Rauck R.L., Wallace M.S., Leong M.S., et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain // J. Pain Symptom Manage. 2006. Vol. 31. P. 393–406.
31. **Shealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B.** Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report // Anesth. Analg. 1967. Vol. 46. P. 489–491.
32. **Taylor R.S.** Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis // J. Pain Symptom Manage. 2006. Vol. 31. P. S13–S19.
33. **Van Buyten J.B.** Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome // J. Pain Symptom Manage. 2006. Vol. 31. P. S25–S29.
34. **Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E.** Pain relief by intrathecally applied morphine in man // Anesthesiology. 1979. Vol. 50. P. 149–151.
35. **Winkelmuller M., Winkelmuller W.** Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology // J. Neurosurg. 1996. Vol. 85. P. 458–467.
36. **Winkelmuller W.** Neuromodulationstechniken in der Behandlung chronischer Schmerzkrankheiten // Nervenheilkunde. 1999. Vol. 18. P. 250–256.

Адрес для переписки:

Андре Зеелигер
39-41, Str. Schillingsrotter, 50996 Cologne,
Germania,
quentinn@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.09.2007