ASPN,2021

Американська асоціація болю та нейронауки (ААБН) Найкращі практики та вказівки для інтервенційного лікування болю, пов'язаного з онкологічними захворюваннями

Анотація

Помірний або сильний біль виникає у багатьох хворих з онкологічним захворюваннями під час клінічного перебігу захворювання, може виникнути через первинну патологію, метастазування або як побічні ефекти лікування. Неконтрольований біль із застосуванням консервативної терапії часто може призвести до страждань пацієнта, зниження продуктивності, скорочення тривалості життя, подовження терміну перебування в лікарні та збільшення використання медичної допомоги. Різні публікації проливають світло на стратегії консервативного лікування болю при онкологічних захворюваннях, а деякі міжнародні публікації переглядають обмежені дані про хірургічні втручання. Наша робоча група була зібрана для огляду та висвітлення сукупності доказів, які існують для використання опіоїдів при болю в онкохворих, допоміжних ліків, таких як кетамін та метадон, та інтервенційної терапії. Ми обговорюємо нейроліз за допомогою ін'єкцій, нейромодуляцію, включаючи цільову доставку ліків та стимуляцію спинного мозку, абляцію, променеву терапію та хірургічні методи.

Вступ

За оцінками, у 2020 році у Сполучених Штатах було зареєстровано 1,8 мільйона нових випадків встановлення діагнозу рак та 606520 випадків смерті від раку. Помірний або сильний біль виникає приблизно у 35% усіх хворих на рак та у 80% пацієнтів з прогресуючою стадією раку. Хоча молодші пацієнти більш сприйнятливі до раптових загострень болю, усі вікові групи повідомили, що біль є найбільш значним чинником погіршенням якості їх життя. Дослідження CONCERN оцінило онкологічних хворих, які звернулися до відділення невідкладної допомоги для лікування гострих симптомів, причому 62,1% пацієнтів повідомили про біль як про свою основну проблему. При зверненні до паліативної

допомоги 68% пацієнтів з термінальною стадією раку повідомили про біль, пов'язаний з їх первинною пухлиною, як правило, соматичного характеру. Майже три чверті знеболюючих засобів спрямовані або на первинну пухлину, або на метастази. Біль у цій популяції не обмежується діагнозом, що лежить в основі, і може виникнути внаслідок лікування та діагностичних процедур. 55% пацієнтів повідомляють про значний біль від протипухлинного лікування, включаючи променеву, хіміотерапію та гормональну терапію.

Поширені синдроми можуть проявлятися у вигляді мукозиту, з дерматологічним та дифузним м'язово-скелетним болем, пов'язаним з променевою або хіміотерапією. Приблизно у 1/3 пацієнтів спостерігається значний хронічний біль після тривалого лікування, особливо хронічний післяопераційний біль, що призводить до серйозного погіршення якості життя та повсякденної діяльності. Біль в онкохворих асоціюється зі значно посиленим емоційним дистресом, причому біль викликає обмеженість для активних онкологічних хворих у середньому 12–20 днів на місяць. Навіть після одужання від раку від 20% до 50% пацієнтів продовжують відчувати біль та функціональні обмеження навіть через роки після завершення лікування.

Дослідження, яке оцінювало поширеність та характеристику болю в онкологічній групі пацієнтів, визначало фактори ризику посилення болю серед осіб жіночої статі, віком старше 65 років та прогресуючих стадій раку.

Існує декілька досліджень, які обговорюють консервативне лікування болю, пов'язаного з раком. Національна клінічна програма паліативної допомоги Королівського коледжу лікарів та Американське товариство клінічної онкології узагальнили огляд фармакологічного лікування болю при онкологічних захворюваннях. У 2017 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) надала клінічні рекомендації щодо введення опіоїдів, включаючи час початку застосування опіоїдів, шляхи їх введення, зміну опіоїдів та припинення їх застосування. Вони також обговорили допоміжні ліки, включаючи антидепресанти та протисудомні препарати, а також бісфосфонати при метастазуванні у кістки. Європейська асоціація паліативної допомоги (ЄАПД) опублікувала керівні принципи, які конкретно стосуються використання опіоїдів, включаючи проривний біль, для лікування раку.

Опіоїди при болю в онкохворих

Перш ніж оцінити найкращі рекомендації інтервенційних методів знеболення у онкологічного пацієнта, важливо переглянути поточні дані щодо поширених неінвазивних варіантів.

Оскільки біль може бути помірним або сильним приблизно у 50% всіх хворих на рак, у цій популяції пацієнтів зазвичай використовуються опіоїди. ВООЗ розробила триступеневий підхід для лікування болю в онкологічних хворих, який спочатку рекомендує призначення неопіоїдних ліків, потім м'яких опіоїдів і, нарешті, сильних опіоїдів, поки пацієнт не досягне контролю болю. Ад'юванти можна додавати на будь -якому етапі лікування. Метадон має численні клінічні та фармакологічні міркування, що відрізняють його від інших опіоїдів, і розглянуті нижче окремо.

Вибір опіоїдів слід індивідуалізувати, щоб врахувати різницю в проявах болю та супутні захворювання. Слід уникати морфіну та кодеїну при прогресуючій хронічній хворобі нирок (ХХН) та термінальній стадії ниркової недостатності (ТСНН); гідроморфон або оксикодон потрібно застосовувати з обережністю, тоді як метадон та фентаніл є безпечними для використання. Так само функція печінки відіграє ключову роль в активації, трансформації та метаболізмі опіоїдних ліків. Вибір опіоїдів та графік дозування слід ретельно переглянути у пацієнтів з порушенням функції печінки. Метадону, меперидину та кодеїну слід уникати у пацієнтів з порушенням функції печінки, а для морфію, гідроморфону, оксикодону та трамадолу може знадобитися коригування дози. Було виявлено, що деякі опіоїди тривалої дії з відомими імуносупресивними властивостями (наприклад, морфін, фентаніл, метадон) збільшують частоту інфекцій порівняно з тими, що не мають таких характеристик (наприклад, оксикодон, оксиморфон, трамадол), додатково слід ретельно враховувати стан імунодефіциту, спричинений раком, у цієї популяції пацієнтів. Зрештою, вибір опіоїдів може бути обмежений страховим покриттям. Кодеїн, морфін, фентаніл та метадон є опіоїдами, перерахованими у переліку ВООЗ, і можуть бути більш доступними порівняно з деякими новими опіоїдами, такими як бупренорфін.

Нещодавній Кокранівський огляд прийшов до висновку, що хоча і якість доказів використання опіоїдів при болю в онкохворих була низькою, дані показують, що 19 з 20 пацієнтів, які приймають опіоїди при помірному або сильному болю, матимуть значне зменшення болю протягом 14 днів. Крім того, вони виявили, що більшість пацієнтів матиме побічні ефекти, і 10–20% хворих на рак, які

отримують опіоїдну терапію, можуть потребувати зміни лікування через важкість цих побічних ефектів. Хоча найпоширенішими побічними ефектами опіоїдів є закреп, нудота та блювання, інші побічні ефекти включають седативний ефект, пригнічення дихання (що може загрожувати життю), затримку сечі, свербіж, толерантність, що призводить до втрати ефективності. Крім того, повідомляється про залежність (психічну та/або фізичну), що призводить до ризику синдрому відміни, гіпералгезії та гіпогонадизму, що призводить до зниження тестостерону та остеопенії. Враховуючи потенціал розладу вживання опіоїдів лікарі повинні залишатися пильними та проводити ретельні оцінки та регулярне спостереження для вирішення ключових проблем безпеки під час тривалого лікування пацієнтів опіоїдами, особливо з огляду на збільшення виживаності при певних типах раку. Універсальні запобіжні заходи можуть зменшити частоту зловживання опіоїдами, і включають навчання пацієнтів, інформовану згоду, офіційну угоду про використання опіоїдів, використання програми моніторингу рецептів, токсикологічний скринінг лікарських засобів у сечі, використання інструментів опіоїдного ризику (IOP) та Поточний ступінь зловживання опіоїдами (ПСЗО).

Оцінка доказів

- Опіоїди слід розглядати для помірного та сильного болю, пов'язаного з онкологічним захворюванням. IA
- Вибір опіоїдів слід індивідуалізувати, щоб врахувати різницю в проявах болю та супутні захворювання. III- B

Додаткові ліки

Метадон

Метадон – це рацемічна суміш двох енантіомерів яка застосовується для лікування болю ноцицептивної та нейропатичної етіології. Ізомер L (R-метадон) є агоністом Mu/Delta-рецепторів, тоді як D-ізомер (S-метадон) є антагоністом рецептора NMDA та інгібітором зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну. Метадон має більш високу внутрішню активність, але нижчу спорідненість до Mu-рецепторів, ніж морфій, що дозволяє полегшити біль і мінімізувати пов'язані побічні ефекти. Антагонізм NMDA зменшує зв'язування нейромедіатора з глутаматом у місці рецептора NMDA, що призводить до зменшення

гіпералгезії, нейропатичного болю та пригнічення функціональності опіоїдних рецепторів.

Згідно з аналгетичними "сходами" ВООЗ, сильні опіоїди вважаються третім кроком у лікуванні болю в онкохворих. Метадон використовується, коли у пацієнтів розвивається опіоїдна толерантність, непереносимість побічних ефектів або алергічна реакція на інші сильні опіоїди, такі як морфін. Метадон виводиться з фекаліями, що виявляє користь у пацієнтів з прогресуючою хронічною хворобою серця та ХХН. Пацієнти, у яких з'явився нейропатичний біль внаслідок лікування раку або компресійної/променевої плексопатії, можуть скористатися подвійними ноцицептивними та нейропатичними властивостями.

У пацієнтів, які раніше не отримували опіоїди, початкова доза метадону повинна становити 2,5 мг тричі на добу, з корекцією дози 5 мг на добу або менше кожні 5-7 днів. Пацієнтів, які переносять опіоїди, слід перевести на рівноанальгетичну дозу (коефіцієнт перетворення від 1: 2 до 1:20) з максимальною початковою дозою 30 мг/добу та коригуванням дози 10 мг/добу або менше кожні 5-7 днів. Період напіввиведення анальгетиків становить 6-8 годин, тому рекомендується введення дози кожні 6-8 годин. Поширені побічні ефекти включають сонливість, нудоту, запор та ксеростомію, проте описані рідкісні побічні ефекти, які включають смертельну аритмію, серотоніновий синдром, пригнічення дихання, свербіж, потовиділення та нейротоксичність. Перед початком слід оцінити ризик серцевої аритмії та провести ЕКГ-дослідження для оцінки подовження інтервалу QT. QTc між 450 і 500 мс ставить пацієнта у більший ризик розвитку torsades de pointes. Якщо QTc> 500 мс, слід розглянути альтернативну терапію. Контрольна ЕКГ рекомендується через 2–4 тижні після початку застосування метадону. Високий рівень pH шлунка або прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП) збільшує всмоктування метадону, тоді як високий рівень pH сечі зменшує кліренс метадону, що призводить до його накопичення, незважаючи на переважно фекальний кліренс.

Згідно з Кокранівським оглядом та пошуком вторинної літератури, немає доказів порівняння метадону з плацебо у популяції в пацієнтів з раком, і є слабкі докази (невеликий розмір вибірки, обмежена сфера застосування) у порівнянні з морфієм.

Оцінка доказів

- Метадон слід розглядати, коли інші опіоїди неефективні або потрібна додаткова модуляція NMDA або серотонінових рецепторів. II-3 C
- Початок застосування залежить від толерантності до опіоїдів з низькими стартовими дозами для пацієнтів, які не отримували лікування. II-3 B
- Пацієнтам, які переносять опіоїди, рекомендується консервативний підхід, що починається з на 75–90% меншої, ніж розрахована рівноанальгетична доза з використанням коефіцієнта перетворення 1:15 до 1:20. II-3 A

Кетамін

Кетамін діє на множинні рецептори та шляхи болю. Основний механізм дії – через неконкурентний антагонізм рецептора NMDA. Було продемонстровано, що рецептор NMDA бере участь у розвитку опіоїдної толерантності. У тваринних моделях було показано, що кетамін запобігає гіпералгезії, викликаній фентанілом, та подальшій гострій толерантності до морфіну. Було показано,що кетамін активує Мю-опіоїдні рецептори, дельта- та каппа- рецептори, і він не може бути повністю нейтралізованим при застосуванні налоксону. Кетамін активує низхідні гальмівні шляхи та пригнічує пресинаптичні нейрони в спинному розі, тим самим посилюючи ендогенне гальмування болю. Кетамін можна вводити різними шляхами, включаючи внутрішньовенний (IV), інтраназальний, внутрішньом'язовий та пероральний. Біодоступність при пероральному введенні становить 10–20% з урахуванням метаболізму першого проходження.

Побічні ефекти, пов'язані з кетаміном, мають переважно дисоціативне походження, включаючи дисфорію, галюцинації, ністагм та змінене сприйняття. Інші побічні ефекти включають нудоту, блювання, підвищення рівня печінкових ферментів, гематурію, дизурію, гіпертонію та тахікардію. Про ці побічні ефекти рідко повідомлялося у дослідженнях з використанням кетаміну в анальгетичних дозах для усунення болю. Використання менших доз кетаміну, ретельне титрування та супутній прийом бензодіазепінів або агоністів альфа-2 рецепторів допомагають пом'якшити ці побічні ефекти у разі їх виникнення. Перед початком лікування пацієнтів слід ретельно оцінити на наявність підвищених ризиків з

боку серцево-судинної та цереброваскулярної систем. Пацієнтам, які проходять курс з внутрішньовенним введенням препарату, необхідний постійний гемодинамічний контроль. Пацієнтів слід проконсультувати щодо залишкових психотропних ефектів, які можуть виникнути після інфузій.

Застосування кетаміну при болю в онкохворих залишається обмеженим кількома РКД з різними результатами в літературі. Національна комплексна онкологічна мережа та Європейське товариство медичної онкології щодо лікування болю при раку у дорослих рекомендують розглядати пероральний або внутрішньовенний шлях введення кетаміну для проривного болю, який не реагує на інші анальгетики або допоміжні засоби. Його також можна розглядати у пацієнтів з центральною сенсибілізацією та для паліативного лікування нейропатичного болю. Кокранівський огляд у 2017 році не виявив достатньо доказів для оцінки користі чи шкоди кетаміну як допоміжного засобу до опіоїдів для полегшення проривного болю при раку, що було подібним висновком із систематичним оглядом Jonkman et al. Наразі немає переконливих доказів щодо кетаміну як допоміжного анальгетику при болю в онкохворих, оскільки дані залишаються неоднозначними.

PROGRESS

Оцінка доказів

- Терапію кетаміном при болю в онкохворих слід розглядати в кожному конкретному випадку при рефрактерних нейропатичних, кісткових болях та болю, пов'язаному з мукозитом. II-1 B

Радіотерапія, радіоізотопи та модифікуючі засоби при метастазуванні у кістки

Метастатична хвороба кісток є поширеним проявом раку, особливо при первинних злоякісних пухлинах передміхурової залози, легень та молочної залози. Найбільш поширеними місцями метастазів є хребет і крижі, при цьому пацієнти часто відчувають біль, мають патологічні переломи та здавлення спинного мозку.

Зовнішня променева терапія (ЗПТ) є, мабуть, найпоширенішим методом лікування метастатичних уражень, при цьому короткі режими фракціонування зараз віддають перевагу більш тривалим графікам. Було продемонстровано, що одна фракція лікування 8

Грей (Гр) забезпечує еквівалентне полегшення болю, як і звичайні процедури 30 Гр, що призначаються у 10 фракціях. Стереотаксична променева терапія тіла (СПТТ), яка використовує декілька пучків випромінювання для забезпечення висококонформного лікування, може бути кращою для пацієнтів з радіорезистентним раком (тобто меланомою) або хворих з олігометастатичною хворобою.

Радіофармацевтична терапія призначена для пацієнтів, які не пройшли традиційну променеву терапію, або для пацієнтів з поліметастатичною хворобою, які не є кандидатами на паліативне опромінення. Ці препарати вводять внутрішньовенно і вибірково опромінюють місця ураження кісток метастазами. Найбільш часто використовувані радіоізотопи включають самарій-153 (153 Sm), стронцій-89 (89 Sr) та радій-223 (223-Ra). Радій-223, як правило, зарезервований для пацієнтів з мультифокальною хворобою, спричиненою стійким до кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, тоді як самарій-153 та стронцій-89 можна використовувати для інших видів раку. Більшість даних про ефективність лікування радіоізотопної терапії виявлено у пацієнтів з метастатичним раком передміхурової залози та молочної залози, тому його справжня клінічна корисність для інших злоякісних пухлин невідома.

Бісфосфонати та деносумаб також можуть бути використані при метастазуванні. Ці засоби пригнічують опосередковану остеокластами кісткову резорбцію, потенційно знижуючи ризик перелому кістки та пов'язаного з нею болю в кістках. У Кокранівському огляді пацієнтів з раком молочної залози з метастазами було продемонстровано, що бісфосфонати значно покращують показники контролю болю. Анальгетичний потенціал інгібіторів остеокластів був поставлений під сумнів щодо інших видів раку, особливо у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, де систематичний огляд не показав жодних доказів того, що ці засоби зменшують біль або покращують показники якості життя. Застосування кальцитоніну для зменшення болю внаслідок метастазування в кістки також є спірним, при цьому обмежені дані підтверджують його застосування.

Оцінка доказів

- Зовнішня променева терапія з короткими, фракційними схемами віддає перевагу традиційним тривалим графікам при онкологічних захворюваннях з метастатуванням в

кістки. Стереотаксична променева терапія тіла може бути кращою при радіорезистентних ракових захворюваннях або олігометастатичній хворобі. IA

- Існують докази застосування інгібіторів остеокластів, хоча він не був визнаним ефективним для деяких видів раку, таких як метастатичний недрібноклітинний рак легень. Тому ці засоби слід використовувати як допоміжне лікування та розглядати їх у кожному конкретному випадку. II-1 B

Блоки та нейроліз

Симпатичні блоки та нейроліз часто використовуються для усунення болю, пов'язаного з раком внутрішніх органів. Різні нервові структури можуть бюнести больову і пульсацію від основних місць розташування первинної злоякісної пухлини або віддалених метастазів. Флюороскопія, ультразвук та комп'ютерна томографія зазвичай використовуються, щоб допомогти з процедурними вказівками та забезпечити точне розміщення голки поблизу цільової анатомічної ділянки. Діагностична блокада допомагає виявити ймовірні генератори болю та відрізнити вісцеральний біль від соматичного. Верхні структури черевної порожнини (включаючи шлунково-кишковий тракт від стравоходу до поперечної ободової кишки, підшлункової залози, печінки, надниркових залоз селезінки, сечоводів) іннервуються черевним сплетенням, тоді як нижні відділи черевної порожнини та тазу (включаючи сечовий міхур, простату, яєчка) від верхнього гіпогастрального сплетення.

Непарний ганглій іннервує промежину, дистальний відділ прямої кишки та анальний отвір, дистальний відділ уретри, вульву та дистальну третину піхви.

Сонячне сплетення

Великий, менший і найменший спланхнічні нерви утворюють сонячне сплетіння. Воно розташоване навколо черевної аорти та кореня верхньої брижової артерії. Сплетення розташоване ззаду від шлунка та підшлункової залози та спереду від діафрагми. Найчастіше воно локалізоване на рівні тіла хребця L1. Однак його розташування може варіюватися від нижнього краю тіла хребця T12 до верхнього краю тіла L1. Передній ендоскопічний

трансгастральний доступ до сплетення може бути виконаний гастроентерологами, а також черезшкірно під контролем ультразвуку. Інтраопераційні доступи були описані під час діагностичної лапароскопії або експериментальної хірургічної резекції/паліативному втручанні.

Верхнє гіпогастральне сплетення

Планкарт та ін вперше описали класичну техніку нейролізу верхнього гіпогастрального сплетення (ВГС) з флюороскопічно керованим двостороннім введенням голки на рівнях L5 та S1. Серед 227 пацієнтів з болем в тазу онкологічного походження 70–90% учасників дослідження досягли значного полегшення болю. Останнім часом у 2019 році Хоу та інші провели ретроспективне дослідження на 46 пацієнтах, яким було зроблено блокаду верхнього гіпогастрального сплетення при тазовому болю, пов'язаному зі злоякісним новоутворенням. Як результат - значне зниження, тривоги та підвищення апетиту. Не щодавно було опубліковано найбільше ретроспективне дослідження, зроблене на сьогоднішній день. 180 пацієнтів зі злоякісним тазовим болем пройшли нейроліз ВГС за допомогою флюороскопічної техніки і отримали зниження показників болю на 48% та зниження споживання опіоїдів на 55%, що тривало протягом 3 місяців.

Меркаданте та ін. у систематичному огляді 2015 року та рекомендації Європейської асоціації паліативної допомоги зазначали, що з огляду на поточні дані, є слабкі рекомендації щодо використання нейролізу верхнього підчеревного сплетення для злоякісного тазового болю.

Ганглій Вальтера – одиночний ганглій, розташований на передній поверхні крижів. Він забезпечує ноцицептивну та симпатичну іннервацію промежини, дистального відділу прямої кишки, перианальної ділянки, дистального відділу уретри, вульви/мошонки та дистальної третини піхви. Блокування ганглія було вперше описане Plancarte та співавт. у 1990 р. спочатку для лікування симпатичного болю злоякісного походження з використанням анококцигеального доступу під контролем флюороскопії. З тих пір він широко використовувався для лікування багатьох не злоякісних форм болю, особливо болю в промежині та кокцигодинії, які не піддаються лікуванню, але також використовується і при резистентному болю, що виникає внаслідок раку прямої кишки, анального каналу, вульви

чи інших видів промежини. Блокування ганглію або нейроліз найчастіше виконується за допомогою черезшкірного транскокцигеального підходу з флюороскопічним наведенням, оскільки він забезпечує коротший шлях до голки та більш прямий підхід. Також були описані інші анатомічні підходи, такі як підходи до міжкопчикових суглобів та паракопцігеальні, якщо зрощені крижово-куприковий суглоб або міжкопчикові суглоби або існує перешкода для прямого підходу. Найчастіше маніпуляція проводиться з флюороскопічним наведенням, але описані доступи із контролем КТ та ультразвуку.

Дані щодо ефективності нейролітичного гангліонарного блоку у суто онкологічній популяції обмежені повідомленнями про випадки та серіями випадків; однак, вони постійно демонстрували поліпшення болю без істотних побічних ефектів. Планкарт та ін повідомляли про 16 пацієнтів з прогресуючими злоякісними утвореннями та значним тазовим болем та виявили 60% поліпшення больових симптомів після блокування ганглію. У 2008 році Екер та співавт. описали зменшення болю більш ніж на 60% після завершення блокування ганглію у трьох пацієнтів з діагнозом злоякісна ректальна неоплазія та біль у промежині.

Ускладнення блокування ганглія або нейролізу нечасті і включають рухові порушення, розлади з боку статевої системи, порушення роботи сечового міхура, кишечника та перфорацію прямої кишки. Блокування нервових гангліонів та нейроліз, незважаючи на відсутність РКД при онкологічному болі в промежині, виявився ефективним і безпечним у лікуванні цих больових станів.

Оцінка доказів

- Нейроліз сонячного сплетення слід проводити при помірних та сильних болях у животі, пов'язаних з раком підшлункової залози, що не піддаються анальгетикам. IA
- Спланхнічний невроліз слід розглядати у пацієнтів із невиліковним болем, пов’язаним з раком черевної порожнини, у зв’язку з розвиненим раком тіла та хвоста підшлункової залози. IB
- Ранній нейроліз асоціюється з кращими результатами. IIЗ-B
- Нейроліз верхнього гіпогастрального сплетення слід розглядати у пацієнтів з невиліковним болем, пов’язаним із раком тазових органів. II-B

- Нейроліз ганглію слід розглядати у пацієнтів з невиліковним болем, пов'язаним з раком промежини. III-B

Епідуральна та інтратекальна аналгезія

Інтратекальне знеболення за допомогою імплантованої помпи показано при сильному болю в онкохворих, незважаючи на адекватні випробування звичайних ліків, або при наявності побічних ефектів, що обмежують дозу. Рандомізовані контрольовані дослідження, проспективні дослідження, та систематичні огляди продемонстрували ефективність знеболення та зменшення побічних ефектів.

Фармакокінетика інтратекальних опіоїдів

Важливою перевагою внутрішньотекального введення опіоїдів є зменшення побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами. Цілеспрямоване введення ліків дозволяє усунути або зменшити застосування оральних опіоїдів на додаток до різкого зниження рівня опіоїдів у сироватці крові. У моделі свиней інтратекальний морфій та гідроморфон мають тенденцію потрапляти у спинний мозок, а не в системний кровотік через їх відносні гідрофільні властивості (щодо фентанілу та інших ліпофільних опіоїдів).

Міркування щодо імплантації

Інтратекальні насоси зі змінною швидкістю складаються з акумулятора та інтегрованих мікроелектронних схем, які контролюють доставку ліків. Ці насоси дозволяють змінювати швидкість доставки ліків у міру необхідності та для забезпечення болюсу, що вводиться пацієнтом. Двома найпопулярнішими комерційно доступними насосами зі змінною швидкістю є перистальтичні безперервні насоси (Synchromed II Pump, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) та клапанні насоси (Prometra Intrathecal Drug Delivery System, Flowonix Medical Inc., Mount Olive, NJ, США). Перистальтичні насоси складаються з роторної системи з роликовим редуктором, яка подає резервуарні ліки за перистальтичною послідовністю до інтратекального катетера. Резервуар низького тиску та його ролики закривають пластикову трубку в декількох точках уздовж катетера для контролю

потоку рідини. Резервуар насоса називають металевим резервуаром з сильфоном, який містить ліки, і навколо цих сильфонів знаходиться газ під тиском. Газ під тиском чинить тиск на сильфон, змінюючи об'єм залежно від об'єму наявного лікарського засобу.

Насоси з клапанами використовують клапани з позитивним тиском з двома мікроклапанами (на вході та на виході), дозувальною камерою та клапаном, що активується потоком. Ліки поставляються через систему точного дозування, не сприйнятливу до зовнішніх факторів, таких як тиск або температура. Існує гіпотеза, що ця система з клапаном з позитивним тиском зменшує утворення гранульоми і запобігає корозії за допомогою комбінованої терапії всередині резервуару для ліків.

Інтратекальні ліки

Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA) схвалило три препарати для інтратекального застосування: морфій, зиконотид та баклофен. Однак при внутрішньотекальному введенні зазвичай можна безпечно використовувати й інші ліки, такі як фентаніл, суфентанил, гідроморфон, бупівакаїн та клонідин. Керівні принципи PACC 2017 р. не були специфічними для болю, пов'язаної з раком, і багато центрів використовують комбінацію опіоїдів та місцевих анестетиків часто у співвідношенні 1: 2 або 1: 3 для оптимізації знеболення при погано контрольованому болю в онкохворих.

Загальна добова доза IT -ліків

Початкові дози інтратекальних опіоїдів можуть сильно варіюватися залежно від вихідного споживання опіоїдів пацієнтом. Сіндт та ін. пропонують розрахувати початкову добову внутрішньотекальну дозу після імплантації постійної системи, використовуючи співвідношення 100:1 від добової пероральної еквівалентної дози морфію до імплантації, припускаючи, що прийом всіх системних опіоїдів припиниться. За потреби, стартові дози також можна запрограмувати на 10% від добової інтратекальної дози із введенням ліків 24 рази на добу (щогодинно), під час знаходження пацієнта під наглядом, які потім зменшуються до максимум 12 щоденних введень після виписки. Керівні принципи PACC рекомендують, щоб щоденна початкова інтратекальна доза становила 50% або менше від успішної пробної дози, якщо проводилося інтратекальне введення, з потребою в ліках 5–20% від загальної добової дози. Інші

фактори, які слід враховувати при визначенні початкових інтратекальних доз, включають ризик серцево-легеневої депресії та те, чи буде пацієнт госпіталізований для спостереження. Виходячи з клінічного досвіду, при епідуральному введенні можна розрахувати перехід 10:1 на інтратекальне введення. Незважаючи на це, зазвичай рекомендуються консервативні стратегії дозування.

Інтратекальна доставка ліків: ускладнення, лікування та міркування

Фармакологічні ускладнення включають пригнічення серцево-легеневої системи, анафілаксію та менінгіт при введенні зараженого розчину. Хоча ускладнення рідкісні, потенційні ускладнення включають утворення гранульоми в місці кінчика катетера, кровотечі, ризики інфікування та ускладнення, пов'язані з хірургічним втручанням. Інші побічні ефекти включають опіоїд індуковану гіпералгезію, гіпотензію, запальний інфільтрат, гіпогонадотропний гіпогонадизм, імунологічний компроміс, головні болі, сероми, гігроми та бактеріальний менінгіт. Фактори ризику, які призводять до більш високого рівня ускладнень, включають психологічні проблеми, обструктивне апное сну, імуносупресію, куріння, цукровий діабет, активні інфекції, порушення згортання крові та прийом антикоагулянтної терапії. Річна частка ускладнень при використанні інтратекальної системи доставки ліків (ІСДЛ), що вимагають хірургічного втручання, становить 10,5%.

Хворі на рак, швидше за все, пройдуть променеву та хіміотерапію, яка може вплинути на ІСДЛ. Однак, при забезпеченні безпеки пацієнта слід враховувати багато факторів, таких як абсолютна кількість нейтрофілів більше 500/мкл та кількість тромбоцитів більше 80 000/мкл при розгляді пацієнта як кандидатури на встановлення помпи з одночасною хіміотерапією.

Одноцентровий ретроспективний огляд 88 пацієнтів з ІСДЛ, які отримували променеву терапію (0–18,0 Гр), продемонстрував відсутність частих порушень функції ІСДЛ. Хоча існують обмежені докази, що демонструють несприятливі наслідки радіаційного опромінення на системи ІСДЛ, є повідомлення про розрядку акумулятора або електричний збій імплантованого пристрою, якщо насос знаходиться безпосередньо в радіаційному полі.

Формування гранульоми накінечника катетера

Гранульоми кінчика інтратекального катетера можуть викликати потенційно необоротні неврологічні наслідки. Частота утворення гранульоми може сягати 8%. До препаратів, які, як було показано, викликають гранульоми кінчиків катетера, належать морфін, гідроморфон, суфентаніл, бупівакаїн та баклофен. Утворення гранульоми, швидше за все, відбуватиметься при низькій швидкості потоку і, як було продемонстровано, залежить від дози та концентрації лікарського засобу. Не було показано, що зиконотид викликає інтратекальну гранульому. МРТ з контрастом і без нього, КТ-мієлограма або дослідження барвника в бічному порту катетера може виявити гранульому, як правило, шляхом виявлення дефекту наповнення навколо кінчика катетера.

Міркування про кровотечу

Інтратекальний катетер і насос-імплант визначаються як процедура з високим ризиком потенційної серйозної кровотечі. Частота гематоми хребта, пов'язаної з інтратекальною терапією, не чітко визначена. Однак, епідуральна гематома має зареєстровану частоту 0,75% при черезшкірній стимуляції спинного мозку.

МРТ після імплантації ІСДЛ

Магнітно-резонансна томографія часто необхідна при проведенні лікування раку або для інших питань, не пов'язаних з раком. Дві широко використовувані інтратекальні насосні системи (Medtronic SynchroMed II та Flowonix Prometra II) мають умовне маркування МРТ. Вони вважаються сумісними з МРТ, якщо дотримуються певних параметрів, визначених виробниками пристроїв. Профілі безпеки МРТ можна знайти на веб-сайті кожного виробника та в онлайн-базах даних, які можна шукати. Важливо усвідомити, що несправність пристрою все ще може виникнути під час сканування і може становити потенційну небезпеку - передозування або відміну ліків.

.

- Інтратекальне введення ліків за допомогою імплантованої помпи слід ретельно продумати у пацієнтів з болем внаслідок

раку, який не реагує, або у якого виникають побічні ефекти від консервативного лікування. IA

- Дослідження перед імплантацією інтратекального насоса щодо болю, пов'язаного з раком, повинні проводитися на розсуд лікаря та пацієнта. Це не є догмою. III-C

Радіочастотна абляція та нервові блоки

Радіочастотна абляція та нервові блоки - це методи, які широко використовуються та найбільш вивчаються при лікуванні болю,не злоякісного походження. Перший передбачає застосування тепла, виробленого електричним струмом, щоб порушити іннервацію з болючого анатомічного місця. У літературі про онкологічні захворювання є повідомлення про випадки/серію ефективності знеболення при станах, що виникають внаслідок метастатичної пухлини плечового сплетення, раку голови та шиї, метастазів у грудні відділи хребців та невралгії язикоглотки.

- Розгляньте радіочастотну абояцію ганглію спинного мозку при лікуванні осьового грудного болю в спині внаслідок злоякісних метастазів хребців. IC
- При раковому болю, що не реагує на медикаментозне лікування, можна розглянути можливість застосування нервових блоків за допомогою кортикостероїдів або радіочастотної деструкції периферичного нерва. II-2 C

Хірургічні варіанти: КТ-радіочастотна кордотомія, мієлотомія, DREZ-отомія та цингулотомія

Хірургічні втручання у ретельно відібраних пацієнтів залишаються інструментом у лікуванні проривного болю при раку.

Хірургічна кордотомія перериває спиноталамічний тракт і ефективна при односторонньому ноцицептивному болю, пов'язаному з прямим ураженням тканин. Це було описано Канполатом, який проводив процедуру черезшкірно під контролем КТ на рівні C1-C2. Канполат також пояснює, що кордотомія може бути виконана між потилицею та C1 для ураження трактусу ядра для полегшення болю внаслідок раку, пов'язаного з головою та шиєю. Процедура пропонується пацієнтам із прогнозованою тривалістю життя більше 3 місяців, без внутрішньочерепних метастазів або підозри на високий внутрішньочерепний тиск, та з непошкодженою вегетативною нервовою системою. Ускладнення

при процедурі є легкими і тимчасовими і можуть включати дизестезію, дзеркальний біль, моторну слабкість, затримку сечі та атаксію. Процедура проводиться за допомогою RFA між 60 ° C і 80 ° C протягом 60 секунд під інтраопераційним сенсорним та моторним контролем. Крім того, була описана двоканальна ендоскопічна техніка з подібною ефективністю та безпекою. Нещодавно проспективна серія випадків спостережень продемонструвала як зменшення болю, так і споживання опіоїдів після кордотомії. Частота появи нового болю була різною, і основна патофізіологія досі недостатньо вивчена, але прогресування захворювання та переривання низхідних гальмівних шляхів можуть зіграти певну роль.

Мієлотомія використовується при абдомінальному або тазовому вісцеральному болю шляхом переривання спинальних стовпів. Його можна проводити як відкритим, так і черезшкірним шляхом. Відкрите втручання виконується під загальною анестезією, де рівень T3-T4 наближається до болю у верхній частині живота, а T6-T8-до болю внизу живота та тазу. Ламінектомія та дуральне відкриття - це початкові етапи. Ангіокатетер 16-го калібру використовується для створення ураження 0,5 мм білатерально від середньої лінії на глибині 5 мм.

Черезшкірна техніка виконується під контролем КТ на рівні потилиці-C1. Частота ускладнень низька. У серіях випадків було виявлено, що мієлотомія ефективна для зменшення болю та споживання опіоїдів.

Нарешті, на пізніх стадіях захворювання та контролю болю, і якщо всі терапевтичні варіанти виявилися невдалими, стереотаксична передня цингулотомія показала свою ефективність у боротьбі з болем. Він несе церебральні ризики, на додаток до психологічних побічних ефектів та когнітивних порушень.

Оцінка доказів

- Кордотомію слід розглядати для неконтрольованого одностороннього ноцицептивного болю після невдачі більш консервативних варіантів. II-B
- Мієлотомія використовується для інфрадіафрагмального вісцерального болю для контролю болю та зменшення споживання опіоїдів. III-C
- DREZ-отомія показана при осередкових болях у кінцівках та при пухлинах Панкоста. III – Недостатньо

Майбутній напрямок: інтратекальний резініфератоксин (RTX)

Резініфератоксин (RTX) походить від рослини Euphorbia Resinifera і є потужним агоністом для транзиторного рецепторного потенціалу ванілоїду 1 (TRPV1), експресованого на нервових волокнах Aδ і C. Зв'язування рецепторів подовжує активацію катіонного каналу, що призводить до великого і швидкого надходження внутрішньоклітинного кальцію. Це призводить до руйнування аксонів у TPRV1, що експресує первинні аферентні нейрони гангліїв спінальних корінців, при цьому ефективно зберігаючи рухові, пропріоцептивні та чутливі клітинні тіла, які не експресують рецептор TPRV1. Початкові випробування на тваринах були проведені на моделі щурів, подальшим дослідженням у собак, які страждали на проривний біль при раку кісток і показали сприятливі ефекти.

Оцінка доказів

- RTX все ще проходить випробування безпеки та ефективності. Оцінка цього класу лікування є недостатньою.

PROGRESS

Переклад: Венгер Тетяна
Джерело: https://bit.ly/2VMWy2P