

Odabir pacijenata za ugradnju stimulatora kralježnične moždine

DARIJA VENŽERA-AZENIĆ^{1,2}, IVAN RADOŠ^{1,2}, MARICA KRISTIĆ^{1,2}, IVANA HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ^{1,2},
OZANA KATARINA TOT^{1,2}, HRVOJE ČERNOHORSKI¹, IVAN OMRČEN¹ i DINO BUDROVAC^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zavod za liječenje boli i ²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Osijek, Hrvatska

Stimulacija kralježnične moždine (SCS) je neuromodulacijski postupak koji ne dovodi samo do smanjenja boli, već i do poboljšanja funkcije i kvalitete života pacijenata s kroničnom boli. No, SCS je skupi, invazivni postupak s mogućim komplikacijama. Rani pokušaji primjene SCS doveli su razočaravajućih rezultata zbog, između ostalog, lošeg odabira pacijenata. Pravilan odabir pacijenata za ugradnju SCS je ključni čimbenik za postizanje dobrih kratkoročnih i dugoročnih rezultata. Proces odabira obuhvaća dva glavna područja – osnovnu bolest i stanje pacijenta, poput njegovog zdravstvenog statusa, pridruženih bolesti i mentalnog statusa. Multidisciplinski pristup procjeni pacijenta je neophodan za postizanje najboljih rezultata.

KLJUČNE RIJEČI: stimulacija kralježnične moždine, odabir pacijenata, kronična bol

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Darija Venžera-Azenić, dr. med.
Zavod za liječenje boli
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Osijek
J. Huttlera 4
31 000 Osijek, Croatia
E-pošta: darija977@gmail.com

UVOD

Stimulacija kralježnične moždine (*Spinal Cord Stimulation* – SCS) je neuromodulacijska metoda liječenja kronične boli isporukom električnih impulsa putem ugrađenih elektroda. Početci kliničke primjene SCS sežu u 60-te godine prošlog stoljeća, no s razočaravajućim rezultatima. Osim slabih tehničkih mogućnosti problem je bio i neadekvatan odabir pacijenata. Devedesetih godina se pojavljuju prve smjernice za primjenu SCS (1). Danas, sve suvremene smjernice naglašavaju važnost multidisciplinskog pristupa pacijentu s kroničnom boli.

MEHANIZAM DJELOVANJA

Ideja primjene električne stimulacije kralježnične moždine u liječenju kronične boli javlja se 1965. godine objavom „teorije kontrole prolaza“ Walla i Melzaca (2). Ta teorija ukazuje da stimulacija velikih, mijelini-

ziranih aferentnih vlakana koja prenose osjet dodira dovodi do inhibicije prijenosa bolnih impulsa tankim, nemijeliniziranim A δ i C vlaknima. Stoga, elektrode postavljene epiduralno ometale bi prijenos bolnih impulsa u nociceptivnim putevima stražnjih rogova kralježnične moždine (3). Danas znamo da je mehanizam djelovanja SCS mnogo kompleksniji. SCS ne dovodi do stimulacije samo stražnjih rogova kralježnične moždine, već i lateralnog funikularnog trakta, kao i dorzalnih korijenova. Njihovom stimulacijom postizemo inhibiciju prijenosa bolnih impulsa ascendentnim nociceptivnim vlaknima, kao i stimulaciju descendentnog, inhibitornog puta, te modulaciju osjeta boli na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Također, dolazi do pojačanog lučenja inhibicijskih neurotransmitora poput tvari P, serotonina, noradrenalina i GABA-e, a smanjenog oslobađanja ekscitacijskih poput glutamata. Mehanizam analgetskog učinka SCS kod ishemične boli vjerojatno leži u snižavanju simpatičkog tonusa i mogućem oslobađanju vazodilatacijskih neurotransmitora poput

CGRP (4,5). Dodatno, čini se da SCS ima i imunomodulacijski učinak putem smanjene ekspresije pro- i antiinflamatornih citokina s posljedično smanjenom disfunkcijom endotela, poboljšanjem protoka i tkivne oksigenacije (6).

INDIKACIJE ZA STIMULACIJU KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Iako se danas SCS provodi kod nekoliko tisuća pacijenata diljem svijeta, kvalitetne randomizirane kontrolirane studije (RCT) primjene SCS su do sada provedene tek za četiri indikacije: sindrom neuspjele operacije kralježnice (*failed back surgery syndrome* – FBSS), kompleksni regionalni bolni sindrom (*complex regional pain syndrome* – CRPS), refraktorna angina pektoris (RAP) i kritična ishemija uda (*critical limb ischemia* – CLI).

Nacionalni institut za zdravstvo i kliničku izvrsnost (NICE) 2008. godine objavio je smjernice za SCS kojima je preporučio SCS kao terapijsku opciju liječenja kronične neuropatske kod FBSS i CRPS, dok je zaključio da ne postoje dovoljno čvrsti dokazi za preporuku SCS kod pacijenata s ishemičnom boli. Međutim, u veljači 2014. donesena je izmjena prema kojoj su uključili i navedenu indikaciju (7).

Britansko udruženje za liječenje boli donosi popis mogućih indikacija za SCS, te ih razvrstava prema vjerojatnosti hoće li navedena metoda biti učinkovita u određenoj indikaciji (tablica 1) (8).

Tablica 1. Indikacije za stimulaciju kralježnične moždine u liječenju boli – Preporuke Britanskog udruženja za liječenje boli

Dobre indikacije (vjerojatno dobra učinkovitost)	Neuropatska bol u ruci ili nozi nakon operacije vratne ili lumbalne kralježnice (FBSS) Kompleksni regionalni bolni sindroma (CRPS) Neuropatska bol nakon ozljede perifernog živca Bol uzrokovana perifernom bolesti arterija Refraktorna angina pektoris (RAP) Bol brahijalnog pleksusa: traumatska (djelomična, ne avulzija), postradijacijska
Osrednje indikacije (može biti dobra učinkovitost)	Amputacijska bol (bol bataljka ima bolji odgovor u odnosu na fantomsku bol) Aksijalna bol u leđima nakon operacije kralježnice Interkostalna neuralgija (nakon torakotomije, postherpetična neuralgija) Bol povezana s ozljedom kralježnične moždine Ostale periferni neuropatija, primjerice nakon trauma
Loše indikacije (rjetko zadovoljavajući odgovor)	Centralna bol koja nije podrijetlom iz kralježnične moždine Ozljeda kralježnične moždine s klinički kompletnim gubitkom funkcije stražnjih rogova kralježnične moždine Perinealna, anorektalna bol
Bez odgovora na SCS	Kompletna transekcija kralježnične moždine Neishemijska nociceptivna bol Avulzija korijena živca

A. Sindrom neuspjele operacije kralježnice (FBSS)

FBSS karakterizira trajna ili ponavljajuća bol, uglavnom u leđima i/ili nogama, nakon prethodne operacije kralježnice. Dijagnoza FBSS postavlja se isključivanjem ozbiljnih promjena na kralježnici koje bi zahtijevale ponovno kirurško liječenje, poput nestabilnosti ili ponovljene hernije diska. Deset do četrdeset posto pacijenata koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu na lumbosakralnoj kralježnici zbog radikularne boli nakon zahvata imaju trajnu ili ponavljajuću bol, što dovodi do značajnog smanjenja kvalitete života i opterećenja zdravstvenog sustava. Jedna od najvećih randomiziranih kliničkih studija SCS provedena na 100 pacijenata s FBSS analizirala je učinkovitost SCS u odnosu na uobičajeno medikamentno liječenje (9). Glavni cilj istraživanja bilo je barem 50 %-tno smanjenje boli u nogama, a proučavane su i razine smanjenja boli u leđima, funkcionalni kapacitet, kvaliteta života, uzimanje analgetika te sveukupno zadovoljstvo pacijenata. Nakon 6 mjeseci 48 % pacijenata kod kojih je učinjena SCS zadovoljilo je primarni cilj, dakle 50 %-tno smanjenje boli u nogama, dok su isti rezultati bili zabilježeni kod svega 9 % pacijenata na medikamentnoj terapiji. U SCS skupini je također zabilježen bolji funkcionalni kapacitet, kvaliteta života, te ukupno zadovoljstvo pacijenata.

North i sur. su uspoređivali SCS s ponovljenim operacijama kod pacijenata s FBSS i našli da je značajno više pacijenata kod kojih je učinjen SCS (47 %) postiglo >50 %-tno smanjenje boli u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti ponovljenom kirurškom zahvatu (12 %; $p < 0,01$) (10). Pacijenti su također imali mogućnost prijeći u drugu skupinu, ako su bili nezadovoljni, 21 % pacijenata sa SCS su se potom odlučili za operaciju, dok je 54 % reoperiranih pacijenata tražilo ugradnju SCS ($p = 0,02$). Meta-analiza 72 studije u kojima je učinjen SCS radi liječenja boli uzrokovane FBSS je pokazala da je kod 62 % pacijenata došlo do barem 50 %-tnog smanjenja boli, dok 53 % pacijenata nije više imalo potrebe za analgeticima (11).

Na osnovi brojnih studija i više godina praćenja identificirano je nekoliko prediktora učinkovitosti SCS u liječenju FBSS: 1) rano liječenje (0-3 godine) nakon prve neuspješne operacije kralježnice; 2) dominantna neuropatska bol u nozi; i 3) odsustvo psihičkih poremećaja poput depresije (12).

B. Kompleksni regionalni bolni poremećaj (CRPS)

CRPS možemo podijeliti u dva oblika: tip I, ranije poznat kao refleksna simpatička distrofija, kod kojeg ne nalazimo jasno oštećenje živca, i tip II, ranije zvan kauzalgijska, kod kojega možemo identificirati ozljedu živca. Oba tipa su karakterizirana trajnom boli, alodinijom i hiperalgezijom, a često se u kasnijem tijeku javljaju

i vazomotorne i trofičke promjene kože, te motorna disfunkcija. Liječenje je kompleksno i zahtijeva multidisciplinski pristup s ciljem postizanja maksimalne funkcionalnosti zahvaćenog uda (13).

Kemler i sur. randomizirali su 36 pacijenata s CRPS u dvije skupine. U jednoj je skupini provedena samo fizikalna terapija (FT), dok je druga skupina primala SCS + FT (14-16). Nakon 6 mjeseci pacijenti u SCS+FT skupini imali su prosječni VAS niži za 2,4 u odnosu na početni, dok je FT skupina imala prosječnu VAS vrijednost za 0,2 višu od početne. Nakon 2 godine SCS+FT skupina je dalje imala značajno niži intenzitet boli i kvalitetu života u odnosu na FT, no nakon 3 i 5 godina praćenja navedni učinak više nije bio statistički značajan. Međutim, unatoč dugoročnom slabljenju učinka čak 95 % pacijenata bi se ponovno odlučilo za SCS, kada bi znali da će ishod biti isti.

C. Refraktorna angina pectoris (RAP)

RAP je kronično stanje karakterizirano učestalim napadima anginozne boli u prsima uzrokovane koronarnom insuficijencijom unatoč optimalnom medikamentnom liječenju pacijenata koji nisu kandidati za kardiokirurško liječenje (CABG) ili perkutane koronarne intervencije (PCI). Mehanizam djelovanja SCS kod RAP-a je kompleksan i vjerojatno više posredovan aktivacijom sustava descendente inhibicije nego modulacijom aktivnosti simpatičkog živčanog sustava kako se ranije smatralo (17,18).

God. 2017. objavljena je meta-analiza koja je obuhvatila 12 randomiziranih kontroliranih studija s ukupno 476 pacijenata (19). U odnosu na kontrolnu skupinu, pacijenti s SCS imali su manju potrebu za nitroglicerinom, niži VAS, bolje podnošenje napora i ukupno zadovoljstvo, dok nije zabilježena statički značajna razlika u stabilnosti angine i fizičkim ograničenjima.

D. Kritična ishemija uda (CLI)

Kritična ishemija uda (*critical limb ischemia - CLI*) je stanje karakterizirano ishemičnom boli u udu posljedično perifernoj bolesti arterija. SCS je indiciran kada stanje postane inoperabilno. Kao najznačajniji negativni prediktor uspjeha SCS je identificirana teška dijabetička polineuropatija.

God. 2013. objavljena je Cochranova meta-analiza koja je obuhvatila 6 studija s ukupno gotovo 450 pacijenata koje su uspoređivale SCS uz bilo koji oblik konzervativnog liječenja u usporedbi sa samo konzervativnim liječenjem (20). Postavljanje indikacije za amputaciju uda nakon 12 mjeseci terapije bilo je značajno niže u SCS skupini. Značajno smanjenje bolova postignuto je u obje skupine, no SCS skupina je zahtijevala značajno manje analgetika.

ODABIR PACIJENATA

SCS je skupa, invazivna metoda s potencijalnim komplikacijama koja zahtijeva često doživotno praćenje pacijenata. Stoga, pacijenti koji su kandidati za ugradnju SCS trebali bi biti predočeni multidisciplinskom timu koji bi zatim proveo selekciju i donio konačnu odluku. Članovi takvog tima mogu biti anesteziolozi, neurolozi, neurokirurzi, psiholozi, psihijatri, fizioterapeuti, radni terapeuti i ostali, no tim bi se svakako trebao sastojati od barem dva stručnjaka s dobrim poznavanjem metode i medicine boli.

Neophodna je dobra i temeljita procjena pacijentovog zdravstvenog stanja, kao i psihološkog i socijalnog profila. Potrebno je temeljito raspraviti očekivanja pacijenta od SCS i razjasniti mu realne ciljeve poput smanjenja bolova (ne njihovog potpunog uklanjanja!), poboljšanja kvalitete života, smanjenja uporabe analgetika te povratka na radno mjesto. Osim toga, kako ni jedna metoda nema 100%-tnu učinkovitost, čak ni nakon temeljite selekcije pacijenata neki ipak neće imati pretpostavljenu korist čega pacijenti moraju biti svjesni prije donošenja odluke.

KRITERIJI ODABIRA

Iako svaka ustanova koja se bavi ugradnjom SCS mora imati definirane kriterije selekcije pacijenata, ne postoji „zlatni standard“ prema kojemu bi precizno odabrali pacijente koji će imati očekivanu korist od navedene metode. Ipak, postoje određeni prediktori koji ukazuju na veću vjerojatnost uspjeha navedene metode (8,21,22).

1. Jasna dijagnoza neuropatske boli

SCS je pokazao najbolju učinkovitost kod probadajuće kronične neuropatske boli s osjećajem pečenja, dok je djelovanje na tupu neuropatsku bol slabije, vjerojatno zbog različitih mehanizama prijenosa boli u različitim stanjima (23). Ipak, miješani tip boli, odnosno prisutnost nociceptivne komponente, kao primjerice kod FBSS, ne isključuje primjenu SCS.

2. Nedovoljan odgovor na konzervativno liječenje

Kod pacijenata je pokušano konzervativno liječenje, poput fizikalne terapije, medikamentnog liječenja uključujući primjenu antikonvulziva, antidepresiva i ostalih lijekova poput opioida koji nisu imali zadovoljavajući učinak ili su kontraindicirani ili isključeni zbog ozbiljnih nuspojava.

3. Psihološka stabilnost pacijenta

Mnogi pacijenti koji pate od kronične boli boluju i od depresije i anksioznosti. Dijagnoza depresivnog i anksiozno-depresivnog poremećaja nije kontraindikacija za SCS dok god je dobro kontrolirana. Stoga su psiholog i/ili psihijatar neizostavan dio multidisciplinskog tima koji donosi odluku o ugradnji SCS. Teže psihijatrijske bolesti, poput poremećaja osobnosti, psihoza, sklonosti samoozljeđivanju i slično općenito su kontraindikacija za SCS, kao i ovisnost o alkoholu, droga i lijekovima.

4. Kognitivni status

Pacijent treba imati sposobnost razumijevanja postupka, očekivanja i rizika. Također, mora moći preuzeti odgovornost za rukovanje ugrađenom opremom. Kognitivno funkcioniranje može biti oslabljeno kod neuroloških, internističkih bolesti ili prirodnih zastoja mentalnog razvoja, te je kod takvih pacijenata prije donošenja odluke neophodna psihološka procjena.

5. Kirurški zahvat nije indiciran

Kirurški zahvat kojim bi otklonili uzrok bolova kod pacijenta nije moguć ili preporučljiv, bilo radi karakteristika bolesti ili radi stanja pacijenta.

6. Nepostojanje kirurških kontraindikacija za ugradnju

Kontraindikacije za SCS uključuju generalne kontraindikacije za kirurški zahvat poput poremećaja zgrušavanja, te lokalne ili sistemne infekcije.

7. Razdoblje testiranja

Prije odluke o definitivnoj ugradnji SCS provodi se testiranje u trajanju od 2 do 4 tjedna nakon čega slijedi razgovor s pacijentom radi procjene jesu li postignuti predviđeni ciljevi, poput stupnja smanjenja bolova, poboljšanja funkcionalnog stanja i smanjenja potrebe za analgeticima.

ZAKLJUČAK

Kronična bol, osim patnje koju uzrokuje pojedincu, ima i značajan socioekonomski utjecaj. Primjena SCS u liječenju kronične boli vrlo je vrijedna metoda koja može pomoći osobama kod kojih su sve druge mogućnosti liječenja iscrpljene. Tijekom gotovo pola stoljeća, koliko je u kliničkoj primjeni, mijenjalo se naše razumijevanje patofiziologije, medicine boli i bolnih sindroma, a time i indikacije za primjenu SCS. Razvojem tehnologije, SCS će zacijelo biti prepoznat kao dodatna mogućnost i u liječenju nekih stanja koja nisu navedena u ovom tekstu.

LITERATURA

1. North R. Spinal cord stimulation for intractable pain: Indications and technique. U: North RB, Kidd DH, Zohavak M, ur. Current Therapy in Neurological Surgery. Philadelphia, PA: BC Decker, 1989, 297-301.
2. Melzack R, Wall P. Pain Mechanisms: A new theory. Science 1965; 150: 971-9.
3. Jeon Y, Huh BK. Spinal cord stimulation for chronic pain. Ann Acad Med Singapore. 2009; 38(11): 998-1003.
4. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. Spine 2002; 27: 2574-83.
5. Linderth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. Neuromodulation 1999; 2: 150-64.
6. Kriek N1, Schreurs MWJ2, Groeneweg JG1 i sur. Neuromodulation. 2018; 21(1): 77-86. doi: 10.1111/ner.12704. Epub 2017 Oct 24. Spinal Cord Stimulation in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Possible Target for Immunomodulation?
7. NICE clinical guideline: Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. Technology appraisal guidance [TA159] Published date: 22 October 2008. Dostupno na URL adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>. Datum pristupa informaciji: 20. ožujka 2018.
8. The British Pain Society's Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice. A consensus document prepared on behalf of the British Pain Society in consultation with the Society of British Neurological Surgeons. April 2009. Dostupno na URL adresi: https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_scs_main_1.pdf Datum pristupa informaciji: 25. ožujka 2018.
9. Kumar K¹, Taylor RS, Jacques L i sur. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007; 132(1-2): 179-88. Epub 2007 Sep 12.
10. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized controlled trial. Neurosurgery 2005; 56: 98-107.
11. Taylor RS: 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; 31 (4 Suppl): S13-S19.
12. Lee AW, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. Neurosurg Focus 2006; 21(6): E3.
13. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
14. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M i sur. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med 2000; 343: 618-24.
15. Kemler MA, DeVet HCW, Barendse GAM i sur. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two year follow-up of the randomized controlled trial. Ann Neurol 2004; 55: 13-18.

16. Kemler MA, de Vet H, Barendse G, van den Wildenberg F, van Kleef M. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy – five year follow-up. *N Eng J Med* 2006; 354: 2394-6.
17. Kriek N, Schreurs MWJ, Groeneweg JG i sur. Spinal Cord Stimulation in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Possible Target for Immunomodulation? *Neuromodulation*. 2018; 21(1): 77-86. doi: 10.1111/ner.12704. Epub 2017 Oct 24.
18. SaadeNE, Barchini J, Tchachaghian S i sur. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Exp Brain Res* 2015; 33: 1041-52.
19. Xiaoxiao P, Hongguang B, Yanna S i sur. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2017; 33(6): 543-51.
20. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 2. Art. No.: CD004001. DOI: 10.1002/14651858.CD004001.pub3.
21. Deer T, Masone RJ. Selection of Spinal Cord Stimulation Candidates for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Medicine* 2008; 9 (Issue suppl 1): 82-92. Doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00443.x
22. Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C i sur. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci* 2011; 18(10): 1295-302. doi: 10.1016/j.jocn.2011.02.025. Epub 2011 Jun 29.
23. Tasker R, de Carvalho G, Dolan E. Intractable pain of spinal cord origin: Clinical features and implications for surgery. *J Neurosurg* 1992; 77: 373.

SUMMARY

PATIENT SELECTION FOR SPINAL CORD STIMULATION

D. VENŽERA-AZENIĆ^{1,2}, I. RADOŠ^{1,2}, M. KRISTIĆ^{1,2}, I. HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ^{1,2}, O. KATARINA TOT^{1,2},
H. ČERNOHORSKI¹, I. OMRČEN¹ and D. BUDROVAC^{1,2}

¹*Osijek University Hospital Centre, Pain Clinic and* ²*Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine Osijek, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, Osijek, Croatia*

Spinal cord stimulation (SCS) as a neuromodulation procedure not only reduces pain but also improves function and quality of life in patients with chronic pain. However, SCS is an expensive and invasive procedure with possible complications. Early treatment with SCS led to disappointing results due to, among other factors, poor patient selection. Proper selection of patients for SCS implantation is a critical factor for good short-term and long-term outcomes. The selection process includes two main areas, underlying medical condition and patient characteristics, such as their health status, comorbidities and psychological status. A multidisciplinary approach in patient evaluation is essential for achieving the best results.

KEY WORDS: spinal cord stimulation, patient selection, chronic pain