

ALGEZIOLOGIE

Neuromodulace v léčbě chronické bolesti

Hakl M.¹, Ševčík P.²

¹Centrum pro léčbu bolesti Anesteziologicko-resuscitační kliniky FN u sv. Anny v Brně a LF MU Brno

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Brno a LF MU Brno

Souhrn

Mezi neuromodulační metody patří léčebné postupy využívající aplikace účinných látek přímo k nervovým strukturám nebo využívající léčebného efektu přesně definovaného elektrického proudu na nervové struktury. Moderní neurostimulační léčba vychází ze základního konceptu vrátkové teorie léčby bolesti formulované v roce 1965 Melzackem a Wallem. Princip účinku míšní stimulace spočívá ve zvýšeném uvolňování tlumivých látek (endorfiny, enkefaliny a dynorfiny), výrazný podíl na léčebném efektu mají segmentální míšní mechanismy. Stimulace míchy je vhodná u chronických neuropatických a ischemických bolestí. U správně indikovaných pacientů lze dosáhnout velmi dobrých výsledků, výjimkou není pokles VAS z 8–10 na 0–2. Implantace systémů k intraspinálnímu podávání léků je indikována u některých typů závažných chronických bolestí, zejména nociceptivního charakteru, či u závažných forem centrálních spastických syndromů. V současné době jsou k dispozici dva základní druhy implantabilních pump – programovatelné a neprogramovatelné. Základním analgetickým preparátem pro dlouhodobé intratekální podávání je morfin, pro intratekální léčbu spasticity baklofen. Neuromodulační metody jsou určeny pouze relativně úzké skupině pacientů s jinak neřešitelnými chronickými bolestivými syndromy, při správné indikaci převyšuje výrazně jejich účinnost klasickou farmakoterapii.

Klíčová slova: míšní stimulace – korová stimulace – implantabilní systémy pro intraspinální aplikaci léků – neuropatická bolest – morfin – baklofen

Abstract

Neuromodulation in chronic pain management

Neuromodulation methods include management strategies employing the application of agents or a defined electric current directly to the nerve structures. Modern neurostimulation management is based on the concept of the gate theory of pain formulated by Melzack and Wall in 1965. The principle of spinal cord stimulation is based on an increased release of inhibitor substances (endorphins, enkephalins, dynorphines). Segmental spinal mechanisms play an important role in the therapeutic effect. Spinal cord stimulation is suitable in the treatment of chronic neuropathic and ischaemic pain. In appropriately selected patients very good results are achievable up to a decrease of the VAS pain score from 8–10 to 0–2. Implanted intrathecal drug delivery systems are indicated in some severe types of chronic pain especially of the nociceptive character, or in severe forms of central spastic syndromes. The implantable pumps can be crudely divided into programmable and non-programmable. The fundamental analgesic for long-term intrathecal application is morphine and for intrathecal spasticity treatment it is baclofen. Neuromodulation methods are reserved for a relatively narrow group of patients suffering from chronic pain syndromes unresponsive to other strategies. When used correctly their efficacy greatly exceeds the efficacy of the classic pharmacological approach.

Key words: spinal cord stimulation – cortical stimulation – implantable intrathecal drug application systems – neuropathic pain – morphine – baclofen

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 6, s. 340–344.

Úvod

Neuromodulace jsou v současné době nejmodernější metodou léčby chronické bolesti. Obecně je za neuromodulační léčbu považována každá léčebná technika, která využívá aplikace účinné látky přímo k nervovým strukturám nebo využívá ke svému efektu elektrického proudu. V užším slova smyslu jsou k neuromodulacím řazeny pouze implantabilní pumpy (programovatelné i neprogramovatelné) pro subarachnoidální aplikaci léčiv a epidurální či periferní neurostimulace pomocí implantovaného stimulatoru. Jako součást neuromodulačních metod bývá někdy označována i pulzní radiofrekvenční léčba.

První písemné zmínky o využití elektrického proudu k tišení bolesti byly objeveny na stěnách hrobky v Egyptě (2750 př. n. l.). K tlumení bolesti se využívalo elektrických ryb *Malopterus electricus*, systematickou léčbu živočišnou elektroanalgezií popsal Scribnerin Largus v práci *Compositiones medicae* na počátku 1. tisíciletí. V dalším rozvoji léčby elektrickým proudem sehrála významnou roli publikace anglického lékaře Johna Westlaye s názvem *The Desideratum*. V 19. století Jacques Arsene d'Arsonval objevil analgetické účinky vysokofrekvenčního proudu [1]. Moderní neurostimulační léčba vychází ze základního konceptu vrátkové teorie léčby bolesti formulova-

né v roce 1965 Melzackem a Wallem. Vznik této teorie podnítila v roce 1967 studie s nízkoproudou stimulací periferních nervů Wallem a Sweetem a první epidurální neurostimulace Shealym. První popsání periferní neurostimulace pomocí implantovaných elektrod byla provedena v roce 1996 Hassenbuschem [2]. Dalším významným krokem byl průkaz dosažení dobrého analgetického účinku stimulací kortikálních motorických oblastí elektrickým proudem u pacientů s farmakorezistentní neuropatickou bolestí [3]. V současné době se odhaduje, že na celém světě se ročně implantuje přibližně 16 000 spinálních neurostimulačních zařízení.

Historie subarachnoidální aplikace léků je výrazně kratší. První aplikace léčiva (kokainu) do subarachnoidálního prostoru použil Katz v roce 1901, první epidurální anestezie byla provedena v roce 1921, první intratekální aplikace opioidů byla až v roce 1981 po objevení opioidních receptorů.

V České republice se historie léčby bolesti neuromodulačními metodami datuje od roku 2000, kdy bylo nařízením vlády ustanoveno 6 implantační center a vytvořena indikační komise tvořená zástupci center, zdravotních pojišťoven, ministerstva zdravotnictví a odborných společností. Byl stanoven maximální roční limit 60 implantací pro celou republiku. Vzhledem k omezeným finančním prostředkům však tento limit nebyl žádný rok vyčerpán. Naopak, v důsledku změny úhradového systému dochází k výraznému ročnímu poklesu počtu implantovaných zařízení. Do konce letošního roku proběhnou na půdě zdravotních pojišťoven další jednání, která v podstatě rozhodnou o dalším osudu neuromodulací v České republice.

Neurostimulace

Nejrozšířenější neurostimulační metodou je míšní stimulace (spinal cord stimulation – SCS). Předpokládá se, že princip účinku míšní stimulace spočívá ve zvýšeném uvolňování tlumivých látek (endorfiny, enkefaliny a dynorfiny). Výrazný podíl na výsledném efektu mají segmentální míšní mechanismy. V důsledku hypersenzitizace tzv. mlčících (silent) neuronů v průběhu bolesti se aktivizují noci-cepční dráhy, které reagují na dříve nebolestivé podněty. SCS má schopnost částečně tyto patologické změny tlumit. Důležitou roli sehrává pravděpodobně i aktivizace GABAergního a adenosinového systému i vrátkové obranné mechanismy. Při stimulaci mozkové kůry hraje klíčovou roli ovlivnění bolesti v oblasti talamu, kde je soustředěno až 90 % všech GABA receptorů. Podle některých hypotéz dochází k ovlivnění bolesti prostřednictvím somato-senzorických talamických jader, ze kterých je stimulována somatosenzorická mozková kůra (*gyrus postcentralis*) [1].

Vlastní implantace elektrody do zadního epidurálního prostoru je prováděna perkutánní cestou v lokální anestezii, většinou u pacienta vsedě. Počáteční

uložení elektrody se provádí pod RTG kontrolou, vlastní uložení elektrod do definitivní pozice se upřesňuje podle lokalizace parestezií po napojení elektrody na zevní stimulátor. Cílem je překrytí bolestivé oblasti oblastí se stimulovanými paresteziemi. V optimálním případě je veškerá bolest nahrazena pocitem jemného brnění. Po vypnutí stimulace by měl po velmi individuální dobu pokračovat tzv. paměťový efekt, kdy pacient nevnímá ani parestezie, ani bolest. První fáze výkonu tedy spočívá v implantaci a správném uložení elektrod. V průběhu testovacího období je pacient napojen na zevní stimulátor, jsou hledány optimální parametry stimulace, sledován analgetický účinek a případné nežádoucí projevy stimulace. Nastavené parametry se pohybují v rozmezí frekvence 50–120 Hz (obvykle 60–100 Hz), amplituda 2 až 6 V. Doba stimulace a následný paměťový efekt jsou velmi individuální, vzhledem k vysoké spotřebě elektrické energie a výraznému snížení životnosti neurostimulátoru se nedoporučuje nepřetržitá stimulace. Při ústupu bolesti alespoň o 50 % se přistupuje ke druhé fázi operace, kdy je implantován neurostimulátor a připojen na stávající elektrody. První nastavení parametrů odpovídá optimu z testovacího období. Díky telemetrickému ovládání neurostimulátoru lze parametry kdykoliv změnit, tuto možnost má v omezenější míře i pacient díky patientskému ovladači. Na neurostimulátoru lze nastavit hranice pacientem ovládaných parametrů.

Životnost neuromodulačních zařízení je od pěti roků výše, poslední dobou se objevují i zařízení s možností perkutánního dobíjení nebo tzv. indukční zařízení, kdy zdroj energie je v pásku pacienta a neurostimulátor indukčním principem tento proud využívá. Cena neurostimulačních zařízení se pohybuje od 250 000 Kč výše.

Epidurální stimulace je vhodná u chronických neuropatických a ischemických bolestí. Mezi nejčastější diagnózy patří farmakorezistentní angina pectoris, ischemická choroba dolních končetin, kořenové poškození po operacích páteře, neuropatická bolest v důsledku periferního nervového poškození, komplexní regionální bolestivý syndrom, diabetická polyneuropatie, postherpetická neuralgie, postamputační bolestivé syndromy, plexopatie a další.

Výrazně méně rozšířená je stimulace motorické kůry, která je i ve světě soustředěna do vysoce specializovaných center [4].

Neurostimulace jsou metodou vhodnou k léčbě jinak neřešitelné neuropatické bolesti. Výhodou je, že pacient není zatěžován jakoukoliv chemickou látkou, veškeré změny jsou plně reverzibilní, ve srovnání s programovatelnými pumpami je i výrazně menší frekvence kontrol u lékaře. U dobře indikovaných pacientů můžeme dosáhnout extrémně dobrých výsledků, výjimkou není pokles VAS (Vizuální analogová škála 0–10) z 8–10 na 0–2. Takto dobrého účinku většinou jinou léčebnou metodou nejsme schopni dosáhnout.

Implantabilní systémy pro intraspinální podávání léků

Volný průnik látek charakteru neurotransmiterů nebo neuromodulátorů do centrálního nervového systému je omezen hematoencefalickou bariérou. Implantace systémů k intraspinálnímu podávání léků (implantable drug delivery systems – IDDS) je indikována u některých typů závažných chronických bolestí či závažných forem centrálních spastických syndromů.

V současné době jsou k dispozici dva základní druhy implantabilních pump – programovatelné a neprogramovatelné. Výhoda neprogramovatelných pump spočívá především v nižší pořizovací ceně (130 000–150 000 Kč) a jejich „neomezené“ životnosti. Pohon těchto pump je zabezpečován mechanickou energií stlačeného plynu či pružiny, energie je tedy do systému vždy nově vložena s každým plněním. Nevýhodou je především omezená možnost změny celkové dávky léků. Tuto změnu lze provést pouze změnou koncentrace látky, která je ve většině případů neměnná (baklofen) či omezená (morfin). Cena programovatelné pumpy je výrazně vyšší (450 tisíc Kč), životnost je omezena akumulátorem elektrické energie (přibližně 5 let), pumpa však umožňuje změnu konstantního průtoku, přidání bolusové dávky a změnu dávkovacího schématu v průběhu dne.

V roce 2000 byla v *Journal of Pain and Symptom Management* publikována doporučení pro intratekální podávání léků [6]. Odborníci se dohodli na rozdělení látek do 4 skupin podle faktů medicíny založené na důkazech (EBM).

Lék první volby – morfin

Základním preparátem pro dlouhodobé intratekální infuzní podávání je morfin. Použití tohoto preparátu je dokumentováno v rozsáhlé literatuře a má za sebou historii více než dvacetiletou.

Denní dávka morfinu intratekálně (i. t.) se podle literárních údajů pohybuje mezi 1 a 25 mg. Názor panelu odborníků je takový, že obvyklá dávka i. t. morfinu by měla být 0,2 až 20 mg za den, při průměrné počáteční dávce 0,5 mg za den a průměrné maximální dávce do 21 mg za den. Vzhledem k tomu, že objem většiny pump je 18–20 ml a obvyklá nejvyšší koncentrace morfinu je 50 mg/ml, pohybuje se maximální celková dávka v pumpě mezi 900 a 1000 mg. Většinou však pumpu plníme po vypotřebování 16–17 ml, což znamená, že při spotřebě 20 mg morfinu za den bychom pumpu plnili přibližně každých 42 dní, tedy každých 6 týdnů. Pokud by se perioda plnění zkracovala, znamenalo by to zvýšení rizika infekce. Z pohledu současného stavu v České republice je situace modifikována, respektive komplikována tím, že u nás zatím není dostupný hromadně vyráběný preparát i. t. morfinu, takže pumpu plníme morfinem vyráběným *magistraliter*. V lékárnách se přitom daří vyrobit morfin do koncentrace 20 mg/ml. Naštěstí u pacientů s implantovanými pumpami v ČR je situace zatím taková, že průměrná spotřeba morfinu za

den je přibližně 5,5 mg, maximální dávka v ojedinělých případech 20 mg/24 hod [5].

Při vysokých dávkách morfinu, zejména nad 20 mg i. t. za 24 hodin, se zvyšuje pravděpodobnost výskytu paradoxní hyperalgie a dalších méně obvyklých nežádoucích účinků. V takové situaci se doporučuje modifikace léčebné strategie. Většina pacientů však potřebuje dlouhodobě výrazně nižší dávky morfinu, takže pumpu lze plnit morfinem o koncentraci zpravidla 10–25 mg/ml. Je vhodné, aby se intervaly plnění pumpy pohybovaly mezi 6 týdny a 3 měsíci. Tomu je potřebné přizpůsobit koncentraci morfinu. Materiál pump toleruje dobře koncentraci morfinu až do 50 mg/ml [6].

V poslední době se objevují zprávy, že dlouhodobé intratekální podávání morfinu, případně i jiných opioidů, může být příčinou tvorby místní zánětlivé reakce s tvorbou granulomu. Odhaduje se, že u lidí by mohl granulom vznikat při dávkách nad 35 mg/den [7]. Je pravděpodobné, že při vzniku granulomu hraje roli výše dávky a koncentrace opioidu. Doporučuje se proto podávání co nejmenších možných dávek a koncentrací intratekálních opioidů [8].

Opatření druhé volby

Pokud samotný morfin neposkytuje dostatečnou analgezií, je nutné i. t. léčbu doplnit nebo změnit. Mezi přijatelná řešení druhé linie patří kombinace morfinu s bupivakainem (a zřejmě i levobupivakainem), kombinace morfinu s alfa-2 agonistou klonidinem, případně použití jiného opioidu, konkrétně hydromorfonu. Zatímco první tři látky jsou u nás k dispozici, byť i. t. podávání klonidinu je indikací „off-label“, hydromorfon u nás není v současnosti dostupný vůbec. Empirické údaje pro podporu každé z alternativ jsou omezené, takže nelze dobře preferovat jednu modifikaci před druhou. Ještě méně je údajů o případné kombinaci jiného místního anestetika nebo alfa-2 agonisty s morfinem. (Levo)bupivakain a klonidin bývají zvažovány zejména v situacích, kdy je součástí bolestivého syndromu neuropatická komponenta. Při dostatečné analgezií, ale nepřijatelných nežádoucích účincích (např. nauzea, otoky dolních končetin), lze zkusit jiný opioid.

Použití samotného bupivakainu nebo klonidinu by mohlo být zvažováno jen ve velmi vzácné situaci, kdy je extrémně vysoká citlivost k projevům opioidních nežádoucích účinků.

Pro uvedené kombinace jsou v literatuře uváděna velmi různá dávkovací schémata. Doporučuje se počáteční dávka 0,5 mg morfinu/den s bupivakainem nebo klonidinem. Podobně jako při jiných kombinacích lze dávku titrovat již v průběhu předimplantační testovací periody, nebo následně v průběhu vlastní léčby. Typická počáteční dávka bupivakainu se pohybuje mezi 2–3 mg za den, maximální denní dávka bývá obvykle 25 mg/den. Dávkování klonidinu se pohybuje mezi 50–800 µg/den. Přidání bupivakainu nebo klonidinu k morfinu zpravidla umožňuje snížit poněkud dávku opioidu [6].

Kombinace preparátů jsou navrhovány pro tyto předpokládané výhody:

- zlepšení analgetického účinku,
- omezení nežádoucích účinků,
- omezení rozvoje opioidní tolerance.

Pokud by byl používán hydromorfon, je nutné vyjít z ekvivalentních dávek vůči morfinu. Obvyklá počáteční dávka hydromorfonu je 0,3 mg/den, maximální dávka při dlouhodobém podávání bývá přibližně 12 mg/den. Hydromorfon se lépe rozpouští, proto jej lze používat ve vyšších koncentracích. Podobně jako u morfinu se rovněž při použití hydromorfonu může vyskytnout paradoxní hyperalgie. V takovém případě je vhodné zvážit alternativní léčebnou strategii [6].

Opatření třetí volby

Pokud není účinné ani opatření druhé linie, lze vyzkoušet jiný způsob léčby z této kategorie, nebo přejít na další stupeň – kombinaci morfinu, bupivakainu a klonidinu, či změnu za syntetický opioid (fentanyl nebo sufentanil), popř. kombinaci alternativního opioidu (hydromorfonu, případně fentanylu či sufentanilu) s bupivakainem nebo klonidinem. Údajů o dlouhodobém efektu těchto kombinací je však méně, přesto se zřejmě jedná o racionální přístupy, které mohou zlepšit stonání nemocných nereagujících na předchozí léčbu. Kombinace morfin-bupivakain-klonidin se používá poměrně často a publikované údaje hovoří o stabilitě této kombinace. Tato strategie je často testována u refrakterní neuropatické bolesti. Na druhé straně použití alternativního opioidu bývá indikováno tam, kde opioidní nežádoucí účinky převýšily přínos analgeticky účinného opioidu.

Intratekální dávky podstatně lipofilnějších opioidů fentanylu a sufentanilu mohou být velmi různé. Podobně jako u hydromorfonu, je i u těchto látek rozpustnost v nosném roztoku taková, že umožňuje málo časté doplňování pumpy. V souvislosti s jejich použitím nebyla konstatována hyperalgie, nicméně vzhledem k celotělové redistribuci lipofilních opioidů je pravděpodobnost systémové opioidní toxicity větší [6].

Opatření čtvrté volby

Selže-li jedno z opatření třetí volby, lze použít jinou variantu téže kategorie. Pouze ve velmi výjimečných situacích může zkušený klinik uvažovat o dalších možnostech, jejichž dlouhodobá účinnost a bezpečnost není doložena. Takový přístup je nezbytné velmi podrobně prodiskutovat s nemocným.

Do první skupiny preparátů čtvrté volby zařadil panel odborníků pethidin, metadon, ropivakain, neostigmin. Snad i droperidol by mohl být přiřazen k této kategorii [6]. V posledních letech přibýlo zejména prací o intratekálním ropivakainu, u všech uvedených látek však platí konstatování o indikaci „off-label“. Intratekální neostigmin vede u dobrovolníků k nauze, zvracení a slabosti dolních končetin v dávkách nad 50 µg, při dávkách nad 200 µg se zvyšuje krevní tlak a pulz. Jeho potenciál by se snad mohl uplatnit při kombinaci s jinými analgetickými substancemi [9].

Do druhé skupiny patří baklofen. Jeho i. t. použití u těžkých forem spasticity je podpořeno mnoha pracemi a je oficiálně povoleno po řadu let. Občas se objevují zprávy o tom, že baklofen může mít i analgetický účinek, zejména u bolestivé spasticity, ale o širším analgetickém působení chybí důkazy.

Do třetí skupiny lze zařadit léky, u nichž nejsou definitivně rozřešeny spory týkající se bezpečnosti podávání – tetrakain, midazolam, antagonisté NMDA receptorů typu ketaminu, dextrometorfanu. Použití těchto látek by mělo být rezervováno pro extrémní případy nebo v souvislosti s výzkumem. U tetrakainu i midazolamu se objevily zprávy o možné neurotoxické na míšní úrovni. Přitom midazolam byl použit v řadě případů jak pro epidurální, tak pro krátkodobé intratekální podání. Jednorázová intratekální dávka midazolamu může navodit déletrvající analgezii [10]. Existují zprávy o účinnosti i. t. midazolamu s klonidinem u chronické neonkologické i onkologické bolesti. V současnosti však není k dispozici přípravek midazolamu s povolením pro i. t. podávání. Mimo jiné jsou problémy s přídatnými látkami, které roztoky midazolamu obsahují a koncentrace midazolamu je pro použití v implantovaných pumpách poměrně nízká [9].

Podle studií na zvířatech mohou antagonisté NMDA receptorů poškodit míchu. Intraspinální ketamin má nežádoucí účinky závislé na dávce. Ve studii u nádorové bolesti byl podáván ketamin 0,2 mg/kg epidurálně v bolusové dávce spolu s dvěma denními epidurálními dávkami morfinu. Kombinace morfin-ketamin vedla k lepší analgezii ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou samotným morfinem. Ve studii s intratekálním ketaminem a morfinem u onkologické bolesti vedlo přidání ketaminu k rychlé titraci ke snížení potřebné dávky morfinu a podařilo se snížit dávky analgetik pro průlomovou bolest [11].

Před vlastní implantací pumpy je důležité provedení předimplantačního testu. Jeho cílem je zjistit, do jaké míry je bolest ovlivnitelná zvolenou metodou, určit přibližnou dávku léčiva a monitorovat výskyt nežádoucích účinků. Jako pozitivní se vyhodnocuje test při alespoň 50% úlevě od bolesti. Pro test před implantací pumpy používáme subarachnoidální katétr Spinocath napojený na zevní PCA pumpu nebo v rámci dlouhodobého testu v případě morfinu i implantovaný subarachnoidální port.

Závěr

Neuromodulace jsou sice vrcholnou technikou v oblasti léčby bolesti, nejedná se však o metodu všespásnou. Stejně důležité jako pečlivé technické provedení výkonu je důkladný výběr vhodného pacienta. V naší vlastní praxi se velmi osvědčilo dbát doporučení plynoucího z předimplantačního vyšetření specializovaným psychologem, nepodceňovat výsledky testovacího období a zejména dobře poučit pacienta o reálných možnostech této léčby. Pouze u vhodně vybraného pacienta můžeme dosáhnout dobrého a dlouhodobého terapeutického efektu a vyvarujeme se zklamání jak na straně pacienta, tak

na straně zdravotní pojišťovny ze zbytečně vynaložených finančních prostředků.

Literatura

1. Kozák, J., Vrba, I., Masopust, V., Rokyta, R. *Neuromodulace v léčbě chronické bolesti*. In Rokyta, R., Kršiak, M., Kozák, J. *Bolest*. Tigris : Praha 2006, s. 551–578.
2. Hassenbusch, S. J., Nicka, M. S., Schopna, D. Long term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J. Neurosurg.*, 1996, 7, p. 415–423.
3. Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T. Motor cortex stimulation for control of thalamic pain. 6th Word Congress of Pain, Adelaide. Abstracts, Pain 491.
4. Simpson, B. A., Bjorn, A. *Spinal cord and brain stimulation*. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition, London : Churchill Livingstone 2006, p. 563–582.
5. Ševčík, P., Hák, M., Vrba, I., Houdek, M., Kozák, J., Haklová, O., Dadák, L. *Míšní neuromodulace v České republice – kam jsme došli v roce 2003?* In *Sborník vyžádaných přednášek 10. kongresu ČSARIM ČLS JEP. ČSARIM 2003*, s. 44–46.
6. Bennett, G., Burchiel, K., Buchser, E. et al. Clinical guidelines for intraspinal infusion: report of an expert panel. *J. Pain Symptom Manag.*, 2000, p. 37–43.
7. Yaksh, T. L., Hassenbusch, S., Burchiel, K. et al. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Medicine*, 2002, 10, p. 3–8.
8. Hassenbusch, S. J., Burchiel, K., Coffey, R. J. et al. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement. *Pain Medicine*, 2002, 4, p. 13–18.
9. Cousins, M. J., Walker, S. M., Gouda, L. C., Carr, D. B. Spinal opioid and non-opioid drugs. *IARS Review Course Lectures*, 2002, p. 38–44.
10. Sedral, J. M., Marks, R. L., Morley, S. J., Goodchild, C. S. Intrathecal midazolam for the treatment of chronic mechanical low back pain: a controlled comparison with epidural steroid in a pilot study. *Pain*, 1992, 48, p. 5–12.
11. Yang, C. Y., Wong, C. S., Chány, J. Y. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can. J. Anaesth.*, 1996, 43, p. 379–383.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Marek Hák, Ph.D.
Centrum pro léčbu bolesti
ARK FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: marek.hakl@fnusa.cz

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partner:



Hlavní partneři:



Pracujeme pro zdravější svět™



Bristol-Myers Squibb



B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Cheirón®
... dýcháme za Vás.

ASQA a.s.
Age, Si Quid Agis

