

ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕДИКАМЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА БОЛКА

РЕЗЮМЕ

ВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕДИКАМЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА БОЛКА

Д-р Валентина Решкова, г.м.

Клиника по ревматология, МУ, София

Интравенозното приложение на различни медикаменти е средство на избор при неповлияване на хроничната болка от конвенционалното лечение. Фокусира се вниманието върху венозното лечение на невропатна болка, причинена от увреждане на гръбначния стълб, постхерпетична невралгия, фантомна болка, диабетна полиневропатия, фибромиалгия и комплексен регионален болков синдром. Посочените увреждания са трудни за медикаментозно повлияване както от перорални средства, така и от интравенозните инфузии. Успешно е лечението на хроничната болка от lidocaine, ketamine, phentolamine, dexmedetomidine и бифосфонати. Провеждането на допълнителни клинични наблюдения и изпитвания са необходими за определяне на препоръки за венозното лечение на хроничната болка.

Ключови думи: интравенозни инфузии, хронична болка

Интравенозното приложение на различни медикаменти се използва за лечението на хронични болкови синдроми.

I. ЛИДОКАИН

За първи път през 1962 година Bartlett E. и Hutasenari Q. описват аналгетичния ефект на венозно приложен lidocaine за лечение на постоперативна болка (5). През 1998 г. Groudine S. и колегите му доказват, че lidocaine не само намалява постоперативната болка, но и скъсява периода на болничен престой при пациенти с радикална простатектомия (22). През 1980 г. е изпозван аналгетичния ефект на lidocaine за лечение на болка от централен произход след липса на достатъчен ефект от останалите конвенционални медикаменти (7).

Intravenous infusions of pharmacologic agents have been known to provide substantial pain relief in patients with various chronic conditions and for treatment of resistant pain on oral medications. This article will focus on intravenous infusions that have been utilized for chronic painful disorders such as central pain related to stroke or spinal cord injuries, neuropathic pain, post-herpetic neuralgia, phantom pain, diabetic polyneuropathy, fibromyalgia, complex regional pain syndromes. The intravenous infusions used to treat the chronic pain are medications: lidocaine, ketamine, phentolamine, dexmedetomidine, bisphosphonates. Is need provide guidelines for their use due to the lack of sufficient evidence.

Key words: intravenous infusions, chronic pain

Блокирането на натриевите канали на клетъчната мембрана на невроните от lidocaine играе основна роля в потискането на възпалител-

ната и невропатна болка. Плацебо-контролирани клинични проучвания доказват ефективността на венозно приложения лидокаин при невропатна и остра ноцицептивна болка (9,13,29). През 2006 г. метаанализ, направен от Tremont-Lukats I. показва, че венозното приложение на lidocaine в доза 5 mg/kg за 30-60 минутна инфузия имат по-добър ефект от плацебо и еквивалентен ефект на morphine, gabapentin, amitriptyline и amantadine за лечение на невропатна болка при диабет, травма, инсулт. В анализа се посочва, че венозното приложение на lidocaine не е ефикасно при болка от тумори на мозъка и полиневропатия при СПИН. Tremont-Lukats I. прави извода, че приложението на lidocaine в клиничната практика не е достатъчно ефективно за лечение на хронична болка, защото той има кратък плазмен полуживот (около 2 часа) (36).

Венозно приложение на лидокаин при централна невропатна болка

Attal N. и съавтори съобщават резултати от двойно слъпо плацебо-контролирано проучване, което сравнява ефикасността на разтвор на lidocaine 5 mg/kg и физиологичен разтвор за 30 минути при 16 болни с централна невропатна болка (6 болни с инсулт и 10 болни с увреда на гръбначния мозък). Увредата на гръбначния мозък при болните се дължи на сирингомиелия, посттравматично увреждане и цервикална спондилоза със засягане на нервните коренчета. След направената инфузия пациентите са изследвани за спонтанна болка, алодиния и хипералгезия (2). Проучването показва статистически достоверна разлика между lidocaine и плацебо. Lidocaine е ефикасен по отношение на спонтанната болка и интензивността на алодинията и механичната хипералгезия.

Finnerup N. и съавтори провеждат подобно проучване, като изследват аналгетичния ефект на венозно приложен lidocaine 5 mg/kg и физиологичен разтвор за 30 минути, оценен с VAS при пациенти с увреждане на гръбначния мозък.

Отбелязва се сигнификантно по-добър ефект на lidocaine спрямо плацебо по отношение на интензивността на невропатната болка и дисестезията. Lidocaine не е ефективен спрямо алодинията от студ и хипералгезия, свързана с повтарящо се убождане (15). Kvanstrom A. и съавтори (26) изследват аналгетичния ефект на венозно приложен разтвор на lidocaine 2,5 mg/kg и физиологичен разтвор за 40 минути. Следи се нивото на невропатната болка при травматично увреждане на гръбначния мозък, проследена с VAS и усета за температура. Изследването на 10 болни с увреда на гръбначния мозък в шийен, торакален и лумбален отдел на гръбначния стълб показва, че lidocaine не е по-ефикасен от плацебо спрямо усета за температура или възприемчивостта за болка в статично или динамично положение на болния. Резултатите от това проучване може да се различават от другите поради двойно по-ниската доза на lidocaine (26).

Венозното приложение на лидокаин при централна невропатна болка може да се използва и в ежедневната практика, особено при засягане на нервните коренчета при спондилартроза и дискови хернии. Болните трябва да се хоспитализират и да се проведат последователни инфузии в няколко дни. Недостатък е краткосрочното повлияване на болковата симптоматика. Ефектът може да се проследи при наличие на група от пациенти, подбрани с еднаква симптоматика.

Венозно приложение на lidocaine при хронично главоболие

Ефектът на венозно приложен lidocaine е лимитиран при хронично главоболие. Липсват рандомизирани клинични проучвания при тази патология. William D. и Stark R. (40) проследяват ефикасността на венозно приложен lidocaine в ретроспективно проучване при 71 болни. Преди започване на лечението пациентите приемат опиоидни ерготаминергични аналгетици в орална или венозна форма. На пациентите е проведено лечение в продължение на средно 8,7 дни в доза 2

mg/kg за 1 час. В края на терапевтичния период 97% от пациентите са завършили лечението, като са спрели приема на други аналгетици. По време на лечението 90% от пациентите съобщават за липса или подобрение на главоболието. Един месец след завършване на лечението с lidocaine 76% от пациентите съобщават за липса или намаление на интензивността на главоболието, като 88% от тях не приемат допълнително аналгетици. Лечението с венозен lidocaine при хронично главоболие е ефективно, но са необходими допълнителни клинични проучвания (40).

Венозно приложение на lidocaine при периферна невропатна болка

Viola V. и съавтори (38) установяват ефективността на венозното приложение на lidocaine при 15 болни с диабетна полиневропатия в двойно слепо плацебо-контролирано проучване на 2 дози (5 и 7,5 mg/kg), проведени на всеки 4 часа в продължение на 4 седмици. В края на лечението и двете дози сигнификантно намаляват интензивността на болката спрямо плацебо, като ефикасност се наблюдава 14 и 28 дни след края на лечението. Не се наблюдава разлика между групите пациенти по отношение на нивото на кръвната захар с серум и средната продължителност на съня (38).

Kastrup J. и съавтори (24) изследват ефикасността на венозното приложение на lidocaine 5 mg/kg за 30 минути при 15 болни с невропатия в двойно слепо плацебо-контролирано проучване с 5-седмичен период без медикаменти преди инфузиите. Болката е оценена с Functional Independent Staging и VAS. Продължителността на лечебния период е 14 дни. Проучването демонстрира превъзходство на венозния разтвор на lidocaine спрямо плацебо.

Galer B. и сътрудници (16) съобщават статистически сигнификантно намаление на хроничната болка на венозното приложение на lidocaine 2 mg/kg за 45 минути при 9 болни (5 с диабетна полиневропатия, 2 с друга невропатия, 1 с увреда на нервно коренче и 1 с лумбосакрален арахноидит).

Проучването е проспективно рандомизирано двойно-сляпо кросоувър без контролна група.

Венозно приложение на lidocaine при постхерпетична невралгия и периферна нервна увреда

Attal N. и съавтори (3) провеждат двойно слепо плацебо-контролирано проучване с предварителен 2-седмичен период на очистване. Оценяват ефикасността на венозното приложение на lidocaine 5 mg/kg върху спонтанната болка, алогиния и хипералгезията при 22 болни с периферна нервна увреда (14 с травма и 8 с постхерпетична невралгия). Lidocaine намалява интензивността на спонтанната болка, динамичната и статична алогиния и хипералгезия за 6 часа с най-добър ефект между първи и втори час. Няма разлика между lidocaine и плацебо по отношение на термалната алогиния и хипералгезия (3). Rowbotham M. (26) и Wallace M. (26) имат също добър ефект на венозното приложение на lidocaine при постхерпетична невралгия и периферна нервна увреда.

За разлика от цитираните клинични проучвания Varanowski A. (4) съобщава еднъкъв ефект на венозното приложение на lidocaine 1 и 5 mg/kg и плацебо при 24 болни с постхерпетична невралгия.

Венозно приложение на lidocaine при Complex Regional Pain Syndrome

Wallace M. и съавтори (39) съобщават резултати от ефекта на венозното приложение на lidocaine с концентрация 1, 2 и 5 µg/ml за 20 минути, сравнен с плацебо при 16 пациенти с CRPS тип I и II. След лечението се наблюдава сигнификантно намаление на спонтанната болка и чувствителността за топлина при трите групи, лекувани с lidocaine. Лечението няма ефект върху повишената чувствителност за студ. Авторите установяват, че лечението с венозен lidocaine има по-добър ефект върху усета за студ в сравнение с повлияването на невропатната болка от механични стимули (39).

Tremont-Lukats I. (37) провеждат паралелно

двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при 32 пациента с периферна невропатна болка (23 са с CRPS, от които 5 са с CRPS тип II). Изучават ефекта на венозното приложение на lidocaine в доза 1, 3 и 5 mg/kg и плацебо за 6 часа. Измерва се болката по VAS в началото и 6, 8 и 10 часа от началото на инфузията. Оценява се процента на интензитет на болката от пациента (PID%). Сигнификантна разлика се отбелязва в редукцията на PID% от 6 до 10-ия час от началото на инфузията с lidocaine 5 mg/kg и плацебо. Няма разлика в ефекта на lidocaine в доза 1, 3 mg/kg и плацебо (37).

Венозно приложение на lidocaine при персистираща постхирургична болка

Grigoras A. и съавтори (21) съобщават резултати от ефекта на венозното приложение на lidocaine при пациенти с персистираща постхирургична болка, оценяват допълнителния прием на аналгетици при болни след операция на карцином на гърдата. Първо е приложен болус на lidocaine 1,5 mg/kg, с последваща инфузия 1,5 mg/kg/h при 36 жени, с контролна плацебо-група. Инфузията се включва в деня на операцията и се спира един час преди началото на операцията. Две жени лекувани с lidocaine и 9 жени с плацебо се оплакват от постоперативна болка в проследявания период от 3 месеца със значително по-висока интензивност на болката в плацебо-групата. Вторичният прием на аналгетици е по-значителен в плацебо-групата ($p=0,002$). Наблюдението показва значително намаление на периоперативната болка в хирургията на карцином на гърдата (21).

Wu C. и съавтори съобщават резултати от ефекта на венозното приложение на lidocaine при пациенти с ампутация на долен крайник. Първо е приложен болус на lidocaine 1 mg/kg, с последваща инфузия 4 mg/kg/ за 40 минути. Авторите съобщават, че lidocaine сигнификантно редуцира stump pain ($p<0,01$), на няма ефект върху фантомната болка ($p>0,05$) въз основа на VAS-скор (26).

Венозно приложение на lidocaine при фибромиалгия

Проведено е проучване на Sorensen J. и съавтори (26) за венозното приложение на lidocaine 5 mg/kg за 30 минути при 12 жени с фибромиалгия. Резултатите показват намаление на интензивността на болката за 4 до 7 дни при три пациенти. Авторите съобщават, че няма сигнификантна разлика между lidocaine и плацебо върху промяна на броя на болезнените точки, мускулните болки и скованост. В същото време се отбелязва се сигнификантно намаление на болката и сковаността във флексорите на ръцете (26).

Интересни са резултатите от проучване на Raphael J. (26) и съавтори. Те прилагат венозното lidocaine 5 mg/kg в 6 последователни дни с постепенно нарастване на дозата до 550 mg/ден. Отчитат се интензивността на болката, наличието на депресия; нарушения на съня, социалния живот, работата и сексуалната активност. Отчита се сигнификантно подобрение на всички параметри, с изключение на интензивността на работата (26).

Венозното лечение на фибромиалгията с lidocaine може да има добър ефект, ако се приложи продължително време – за една седмица, в ежедневна инфузия. Показателите, които са чувствителни на терапията за дифузната хронична болка, болката в тригерните точки, отчетена с долориметър, нарушенията в съня, придружаващото главоболие и депресивни прояви. Подобрението на симптомите е свързано с механизма на действие на lidocaine върху бързите натриеви канали, свързано с анестетичен, миорелаксиращ и аналгетичен ефект.

Нежелани лекарствени реакции при венозното приложение на lidocaine

Най-честите НЛР са метален вкус, тремор, сухота на лигавиците, нарушения на съня, алергични реакции, тахикардия. Сериозните НЛР са ритъмни и хемодинамични нарушения. Други НЛР са главоболие, гадене, повръщане, сомнолен-

тност, мускулни крампи. Венозното приложение на lidocaine се препоръчва при нормална електрокардиограма и концентрация на електролитите, за да е минимален риска от НЛР (36).

Нежеланите лекарствени реакции и необходимостта от постоянно наблюдение на пациентите са най-честите причини да се избягва венозното приложение на lidocaine в ежедневната лекарска практика.

II. ПРИЛОЖЕНИЕ НА KETAMINE

Венозно приложение на ketamine при периферна невропатна болка

Eichenberger U. и съавтори (11) съобщават резултати от лечението на 20 болни с фантомна болка, от тях 10 получават венозно ketamine 0,4 mg/kg, 10 пациента се лекуват с комбинация от венозен ketamine и калцитонин. Две други групи пациенти са лекувани с calcitonin или плацебо. Интензивността на фантомната болка е изследвана преди, след края и 48 часа след края на инфузиите. Оценена е болката при натиск, електрическа и термална стимулация. Резултатите показват значителна редукция на фантомната болка след лечението с ketamine. Комбинацията от ketamine и calcitonin не дава по-добър резултат върху болката, но дава по-добър резултат върху наличието на чувствителността за електрически стимули. Само комбинацията от ketamine и calcitonin редуцира средната и максимална болка след края на инфузията и 48 часа след инфузията, сравнено с плацебо (11).

Felsby S. и съавтори (14) провеждат двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при 10 пациента с периферна невропатна болка. Те са лекувани с ketamine 0,2 mg/kg болус за 10 минути, последван от венозна инфузия с концентрация 0,3 mg/kg за един час. След инфузията пациентите съобщават за сигнификантно намаление на интензивността на спонтанната болка и периметъра на областта на алодиния. Усета за болка при натиск и промяната на чувствителността

за термални стимули не се променят след инфузията с ketamine (14).

Leung A. и съавтори (26) съобщават, че венозната инфузия с ketamine не е по-ефективна от плацебо върху болката и чувствителността за топло и студено при невропатна болка от нервно-коренчева увреда (26).

Венозно приложение на ketamine при постхерпетична невралгия и периферна нервна увреда

Eide P. и съавтори (12) изследват аналгетичния ефект на венозната инфузия с ketamine 0,15 mg/kg за 10 минути при 8 пациенти с постхерпетична невралгия в двойно-сляпо кръстосано проучване. Ketamine показва сигнификантен ефект върху спонтанната болка и алодинията след 30 мин от края на инфузията, но няма ефект върху чувствителността за температура и тактилно дразнене (12).

Gottrup H. и съавтори изследват аналгетичния ефект на ketamine 0,24 mg/kg за 30 минути при спонтанна болка, при предизвикана болка от ожулване и от убождане на крайника при 20 пациенти с периферна нервна увреда (19). Резултатите показват сигнификантна редукция на болката от инфузията с ketamine, измерена през 10 минути до 40 минути след инфузията върху спонтанната и евокираната болка (19).

Много клинични проучвания потвърждават ефекта на NMDA-R антагонисти за лечение на хроничната болка. Kiefer R. и съавтори (25) провеждат отворено проучване за установяване на ефикасността на ketamine при пациенти с CRPS с недостатъчен ефект от конвенционалното лечение. Болните са лекувани в 5 последователни дни с венозна инфузия с ketamine 3 mg/kg за 1 час с нарастване на дозата до 7 mg/kg за 1 час. При всички пациенти сигнификантно намалява болката след 1, 3 и 6 месеца от лечението. След един месец пълна ремисия на болката се наблюдава при всички болни, на третия месец - при 17 болни, на шестия месец при 16 болни. Установява се от-

ново нарастване на болката при 4 болни между първия и шестия месец. Авторите установяват и сигнификантно подобрение на болката при движения, ежедневните активности и възможността за връщане на работа ($p < 0,001$).

Много добър ефект от венозно лечение с ketamine от 5 до 30 mg за 1 час в 4 последователни дни при болни с CRPS-I съобщава Sigtermans M. и съавтори (35). Те установяват, че ефектът от лечението върху редукцията на спонтанната болка е около 11 седмици.

Goldberg M. и съавтори (18) провеждат проспективно проучване с 10-дневна инфузия на ketamine 40 mg дневно с нарастване на дозата до 80 mg дневно при 40 болни с CRPS. Резултатите показват сигнификантна редукция на болката и постигане на нормална дневна активност ($p < 0,001$) след 10 дни от провеждане на инфузиите (18).

Всички тези проучвания показват добра аналгетична ефикасност на венозните инфузии с ketamine. Необходими са допълнителни проучвания за доказване на ефекта на ketamine в анестетични и суб-анестетични дози при CRPS.

Венозно приложение на ketamine при фибромиалгия

Graven-Nielsen T. и съавтори изследват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,3 mg/kg за 2 лечебни периода и прекъсване от една седмица при пациенти с фибромиалгия (20). Изследвани са 29 болни в двойно-сляпо кръстосано плацебо-контролирано проучване. Резултатите показват наличие на ефект при 15 от 17 лекувани с ketamine във втората половина на проучването. Оценката на болката е направена с долориметрия, кожна и интрамускулна електрическа стимулация. Резултатите показват редукция на болката в покой и при движение, намаляване на локалната и дифузна болка, повишаване на болковия праг. Инфузиите с ketamine нямат отчетлив ефект върху болковия праг при електростимулация. Авторите отчитат редукция на мускулната

болка и скованост в хода на лечението (20).

Sorensen J. и съавтори изследват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,3 mg/kg на ден в продължение на една седмица при 11 пациенти с фибромиалгия (26). Авторите отчитат сигнификантна редукция на болката ($p < 0,05$) след инфузията и на 20 и 60 минута след края на инфузията ($p < 0,01$ - $p < 0,001$). Статистически сигнификантна разлика се установява и върху прага на болката и намаляване на броя на болезнените точки. Не се установява разлика в повлияването на мускулната скованост между ketamine и плацебо.

Noppers I. и съавтори (31) оценяват ефикасността на венозен разтвор на ketamine 0,5 mg/kg на ден при 12 пациенти с ФМ и midazolam 5 mg при 12 болни с ФМ. Оценка на болката е направена след 15 минути от края на инфузията и се установява редукция с 50% при 8 болни, лекувани с ketamine и при 3 болни, лекувани с midazolam. Няма статистически значима разлика в резултатите върху болката в края на първата и 11 седмица от лечението (31).

Основните НЛР при лечението с ketamine са тахикардии и халюцинации, които се наблюдават при приложение на по-високи дози (26).

Венозно приложение на адренергични медикаменти

Дисфункцията на автономната нервна система придружава хроничната болка. Много заболявания са съпроводени с увреда на симпатиковата нервна система – централната и периферна невропатна болка, орофациална болка, тумори, фибромиалгия, панкреатит (26). Много механизми на функциониране на автономната нервна система могат да доведат до невропатна болка. Тези механизми включват промяна на сензитивността на увредените нерви от циркулиращите и ендогенни катехоламини (28), повишена експресия на α_1 -адренорецепторите на първичните аферентни ноцицептори (27), хиреалгезия, централна сензитизация (32). За намаляване на повише-

ната симпатикусова активност се прилага phentolamine – α -адренергичен агонист, който се използва за симпатикусови блокади и намаляване на болката при CRPS.

Венозно приложение на phentolamine при невропатна болка

Намерени са малко клинични проучвания за използването на венозното приложение на phentolamine при хронична болка.

Galer B. и съавтори (17) оценяват ефекта от венозното приложение на phentolamine при 37 пациента с невропатна болка. Те са лекувани с венозен разтвор в доза 35, 50 или 75 mg дневно. Направена е оценка на невропатната болка на седмия ден от инфузията. За положителен ефект съобщават 25 болни като 7 пациенти съобщават за силна болка през нощта, 13 – за болка на следващия ден, 3 – за болка след 2 дни и един пациент съобщава за болка след 4-5 дни, при 8 болката се възстановява след една седмица. Няма разлика в ефекта на различните дози phentolamine (17).

Raja S. и съавтори (33) изследват 20 пациенти с хронична болка и хипералгезия от механични стимули и студови фактори. Прилагат венозен разтвор в доза 25-35 mg дневно. Максимален ефект върху болката се установява 20-30 минути след края на лечението, при 4 пациента болката се повлиява между третия и десетия час след инфузията. Основните НЛР по време на инфузията с phentolamine са хипотония, аритмии и тахикардия, гастроинтестинални проблеми (33). Използването на phentolamine в клиничната практика е лимитирано.

Венозно приложение на dexmedetomidine при хронична болка

Молекулата на dexmedetomidine е свързана с молекулата на clonidine, но е 8 пъти по-специфичен за α_2 -адренорецепторите и селективността на α_2 : α_1 е 200:1 на dexmedetomidine: clonidine. Поради тези причини dexmedetomidine е по-ефективен за аналгезия и анестезия (1,10).

Dexmedetomidine е фармакологичноактивен

dextroisomer medetomidine и е селективен α_2 -адренергичен рецепторен агонист (1,10). Той има осем пъти по-висока α_2 -селективност от тази на clonidine. Dexmedetomidine има бърз полуживот – около 6 минути при възрастни, като е приложен в доза 0,2-0,7 $\mu\text{g/kg/h}$ и полуживот на елиминация 2-2,5 часа. Dexmedetomidine търпи почти пълна биотрансформация, отделя се много малко непроменен с урина и фецес. Приложението му може да доведе до някои НЛР като брадикардия, хипотония, аритмия, синусов арест или краткотрайна хипертония /85/. Dexmedetomidine има аналгетичен ефект на спинално и супраспинално ниво, има антиноцицептивен ефект по неспинални механизми. Мускулното приложение на медикамента в хирургията води до постоперативна аналгезия и седирание (10). Това се осъществява чрез активация на $\alpha_2\text{A}$ -рецепторите, инхибиране на нервното предаване по C-влакната и А δ -фибриите, локално отделяне на енкефалин.

Blaudszun G. и колегите му (6) извършват мета-анализ на плацебо-контролирани двойно-слепи проучвания с периперитивно приложение на α_2 -адренергичен рецепторен агонист и постоперативно приложение на morphine върху интензивността на болката. Резултатите показват, че периперитивното приложение на α_2 -адренергичен рецепторен агонист намалява прилагането на morphine постоперативно, болковата интензивност и гаденето. Все още липсват достатъчно данни за приложението на този вид медикаменти за лечение на хроничната болка (6).

Нама S. и съавтори (30) описват клиничен случай на 47-годишна жена с CRPS-тип I с остра болка и алодиния, рефрактерни на конвенционалното лечение. Пациентката е лекувана с ketamine 100 $\mu\text{g/kg/h}$ с последващ венозен болус на dexmedetomidine 8 μg с пълно повлияване на болката за 24 часа (30).

Hall J. и съавтори (23) изследват ефекта от венозното приложение на dexmedetomidine в двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване

при 7 здрави доброволци. Медикаментът е приложен в 3 сесии с начална доза за 10 минути на 6 $\mu\text{g/kg/h}$, последвана от инфузия за 50 минути на разтвор на dexmedetomidine 0,2 до 0,6 $\mu\text{g/kg/h}$ или физиологичен разтвор. Авторите съобщават, че болката по VAS и патологичното усещане за студ намаляват сигнификантно след лечението и при проследяване след 1 час с около 30%. На четвъртия час болката е с интензивност 15% от изходната (23).

Венозно приложение на бифосфонати при хронична болка

Бифосфонатите са пирофосфатни аналози, които се използват за лечение на остеопороза, болест на Paget и костни тумори. В последните години са представени данни за лечение на CRPS с бифосфонати.

Бифосфонатите са с много добър ефект върху болката при гръбначни фрактури при остеопороза, отчетени по визуална аналогова скала. Този ефект се отчита в хода на дългосрочното приложение на бифосфонати. В България се използват ibandronate и bonefos за лечение на хронична болка при алгодистрофия и CRPS с много добър успех като курсове. Bonefos се прилага венозно като разтвор на 300 мг дневно от медикамента в 3 до 5 последователни дни, 2 до 4 курса годишно в зависимост от тежестта на алгодистрофията и CRPS. В рамките на 3 курса се редуцира хроничната болка.

Невропатната костна болка е резултат от много фактори. Периоста и костният мозък са богато инервирани с пептидсигниални симпатикови нервни влакна. Ниското pH, локалната продукция на Nerve Growth Factor (NGF) и наличието на възпалителни цитокини и простагландини активират ноцицептивните нервни влакна на костта. NGF индуцира хипералгезия чрез дисрегулация на транскрипцията на гените на рецепторите за болка. Инхибирането на остеокластите и други клетки играе роля за намаляването на pH и продукцията на NGF, което води до намаляване на

костната болка. Бифосфонатите оказват биологични ефекти върху остеокластите и техните прекурсори, върху потискането на костната резорбция и костната болка (26).

През 2009 година Brunner F. прави анализ на рандомизирани проучвания, които сравняват ефекта на бифосфонатите с плацебо върху болката, функцията и качеството на живот при CRPS-I, свързан с костна загуба (8). Всички проучвания показват намаление на тези симптоми, свързани с минимални НЛР. Повечето проучвания съобщават за подобрение на болковия синдром и качеството на живот за кратко време. Необходимо са още наблюдения върху ефекта на бифосфонатите при CRPS преди да бъдат включени в препоръките за лечение (8).

Maillefert J. и съавтори (26) съобщават за 7 от 11 пациента с CRPS, които отбелязват клинично сигнификантно подобрение от венозната инфузия с pamidronate 30 mg в три последователни дни. Направена е оценка в началото на лечението, след 1 и 3 месеца на болката и клиничните прояви /хиперхидроза, вазомоторни прояви и ставна скованост/. Болката намалява сигнификантно на първия ($p<0,05$) и третия месец ($p<0,01$).

Друго отворено проспективно проучване изследва ефекта на венозната инфузия с pamidronate при 23 болни с CRPS (26). Cortet B. и съавтори отбелязват сигнификантно подобрение на болката по VAS и вербална скала и физическата функция в началото, на 7, 30, 60 и 90 дни покъсно ($p=0,0002$ - $p=0,00003$). Отбелязва се сигнификантно повишаване на ефективността на лечението между първия и 90 ден ($p=0,02$). Подобри добри резултати от инфузия с pamidronate при болни с CRPS отбелязват и Kubalek I. и Robinson J. (26) върху глобалната оценка за болестната активност, физическата функция (SF-36) в началото и след 1 и 3 месеца.

Breuer B. и съавтори (26) отбелязват сигнификантно повлияване на невропатната болка, хи-

пералгезията и алодинията при пациенти с CRPS, лекувани с венозна инфузия на ibandronate 6 mg в три последователни дни.

Varenni M. и съавтори (26) изследват ефикасността на венозното приложение на peridronate 100 mg в 4 инфузии на 10 дни при 82 пациенти с CRPS-I. Изследвани са промяната в обема на движение, локалния оток, евокираната болка при движение, алодиния, хипералгезия, физическата функция (SF-36), седмичния прием на НСПВС и аналгетици. Отбелязва се сигнификантно намаление на всички показатели в хода на лечението.

Бифосфонатите се понасят много добре. От подгрупите пациенти с миелом и костни метастази се съобщават случаи на асептична остео-некроза на челюстта. За да се избягват НЛР е необходимо да се спазват правилата за приложение на пероралните бифосфонати – да се пият сутрин, на гладно, с пълна чаша обикновена вода. Пациентът не трябва да лежи най-малко 30 минути след приема на бифосфонати. Така намалява риска от гастроезофагеален рефлукс.

Прегледът на венозното приложение на медикаментите за лечение на хронична болка дава възможност да се изберат подходящи алтернативи при пациенти от определени групи с различни болести. Тази информация се базира на всички посочени рандомизирани клинични проучвания.

Необходим е опит с лечението в българската популация, за да се сравнят данните с тези от световната литература. Когато се натрупа такъв опит, по-често и повече пациенти ще бъдат лекувани с венозно приложени медикаменти.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Валентина Решкова, д.м.

Клиника по ревматология

При УМБАЛ "Св. Иван Рилски"

1612 София, ул "Урвич"

e-mail: v_reshkova@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Al-Metwalli, R. R., Mowafi, H. A., Ismail, S. A., Siddiqui, A. K., Al-Ghamdi, A. M., Shafi, M. A., El-Saleh, A. R. Effect of intraarticular dexmedetomidine on postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth*. 2008, 101, 395-399.
2. Attal, N., Gaude, V., Brasseur, L., Dupuy, M., Guirimand, F., Parker, F., et al. Intravenous lidocaine in central pain: A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology*. 2000, 54, 564-574.
3. Attal, N., Rouaud, J., Brasseur, L., Chauvin, M., Bouhassira, D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 2004, 62, 218-225.
4. Baranowski, A. P., De Coursey, J., Bonello, E. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1999, 17, 429-433.
5. Bartlett, E. E., Hutaserani Q. Lidocaine (xylocaine) for the relief of postoperative pain. *J Am Med Womens Assoc*. 1962, 17, 809-815.
6. Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elia, N., Tramur, M. R. Effect of perioperative systemic μ 2-agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2012, 116, 1312-1322.
7. Boas RA, Covino BG, Shahnarian A. An-algesic responses to i.v. lignocaine. *Br J Anaesth* 1982, 54, 501-505.
8. Brunner, F., Schmid, A., Kissling, R., Held, U., Bachmann, L. M. Bisphosphonates for the therapy of complex regional pain syndrome I – systematic review. *Eur J Pain*. 2009, 13, 17-21.
9. Challapalli, V., Tremont-Lukats, I. W., Mc-Nicol, E. D., Lau, J., Carr, D. B. Systemic ad-ministration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2005, CD003345.
10. Chrysostomou, C., Schmitt, C. G. Dexmedetomidine: Sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008, 4, 619-627.
11. Eichenberger, U., Neff, F., Sveticic, G., Bjurgo, S., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., Curatolo M. Chronic phantom limb pain: The effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008, 106, 1265-1273.
12. Eide, P. K., Juurum, E., Stubhaug, A., Bremnes, J., Breivik, H. Relief of postherpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: A double-blind, crossover comparison with morphine and placebo. *Pain*. 1994, 58, 347-354.
13. Fassoulaki, A., Patris, K., Sarantopoulos, C., Hogan, Q. The analgesic effect of ga-bapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002, 95, 985-991.
14. Felsby, S., Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L., Jensen, T. S. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: A comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*. 1996, 64, 283-291.
15. Finnerup, N. B., Biering-Suurensen, F., Johannesen, I. L., Terkel-sen, A. J., Juhl, G. I., Kristensen, A. D., Sindrup, S. H., Bach, F. W.,

- Jensen, T. S. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005, 102, 1023-1030.
16. Galer, B. S., Harle, J., Rowbotham, M. C. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexilitine: A prospective study. *Journal of Pain Symptom Management*. 1996, 12, 161-167.
17. Galer, B. S. Peak pain relief is delayed and duration of relief is extended following intravenous phentolamine infusion. Preliminary report. *Reg Anesth*. 1995, 20, 444-447.
18. Goldberg, M. E., Domskey, R., Scaringe, D., Hirsh, R., Dotson, J., Sharaf, I., Torjman, M. C., Schwartzman, R. J. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2005, 8, 175-179.
19. Gottrup, H., Bach, F. W., Juhl, G., Jensen, T. S. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*. 2006, 104, 527-536.
20. Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sørensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., Arendt-Nielsen, L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*. 2000, 85, 483-491.
21. Grigoras, A., Lee, P., Sattar, F., Shorten, G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain*. 2012, 28, 567-572.
22. Groudine, S. B., Fisher, H. A., Kaufman, R. P. Jr., Patel, M., Wilkins, L. J., Mehta, S. A., Lumb, P. D. Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Anesth Analg*. 1998, 86, 235-239.
23. Hall, J. E., Uhrich, T. D., Barney, J. A., Arain, S. R., Ebert, T. J. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000, 90, 699-705.
24. Kastrup, J., Petersen, P., Dejgard, A., Angelo, H. R., Hilsted, J. Intravenous lidocaine infusion--a new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain*. 1987, 28, 69-75.
25. Kiefer, R. T., Rohr, P., Ploppa, A., Dieterich, H. J., Grothusen, J., Koffler, S., Altemeyer, K. H., Unertl, K., Schwartzman, R. J. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: An open-label phase II study. *Pain Med*. 2008, 9, 1173-1201.
26. Kosharsky, B., Almonte, W., Shaparin, N., Pappagallo, M., Smith, H. Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physicians*. 2013, 16, 231-249.
27. Lavand'homme, P. M., Ma, W., De Kock, M., Eisenach, J. C. Perineural alpha (2A)-adrenoceptor activation inhibits spinal cord neuroplasticity and tactile allodynia after nerve injury. *Anesthesiology*. 2002, 97, 972-980.
28. Liu, X., Chung, K., Chung, J. M. Ectopic discharges and adrenergic sensitivity of sensory neurons after spinal nerve injury. *Brain Res*. 1999, 849, 244-247.
29. Mao, J., Chen, L., L. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain* 2000, 87, 7-17.
30. Nama, S., Meenan, D. R., Fritz, W. T. The use of subanesthetic intravenous ketamine and adjuvant dexmedetomidine when treating acute pain from CRPS. *Pain Physician*. 2010, 13, 365-368.
31. Noppers, I., Niesters, M., Swartjes, M., Bauer, M., Aarts, L., Geleijne, N., Mooren, R., Dahan, A., Sarton, E. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011, 15, 942-949.
32. Raja, S. N., Davis, K. D., Campbell, J. N. The adrenergic pharmacology of sympathetically-maintained pain. *J Reconstr Microsurg*. 1992, 8, 63-69.
33. Raja, S. N., Treede, R. D., Davis, K. D., Campbell, J. N. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: A diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology*. 1991, 74, 691-698.
34. Shir, Y., Cameron, L. B., Raja, S. N., Bourke, D. L. The safety on intravenous phentolamine administration in patients with neuropathic pain. *Anesth Analg*. 1993, 76, 1008-1011.
35. Sigtermans, M. J., van Hilten, J. J., Bauer, M. C., Arbous, M. S., Marinus, J., Sarton, E. Y., Dahan, A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain*. 2009, 145, 304-311.
36. Tremont-Lukats, I. W., Challapalli, V., McNicol, E. D., Lau, J., Carr, D. B. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005, 101, 1738-1749.
37. Tremont-Lukats, I. W., Hutson, P. R., Backonja, M. M. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006, 22, 266-271.
38. Viola, V., Newnham, H. H., Simpson, R. W. Treatment of intractable painful diabetic neuropathy with intravenous lignocaine. *J Diabetes Complications*. 2006, 20, 34-39.
39. Wallace, M. S., Ridgeway, B. M., Leung, A. Y., Gerayli, A., Yaksh, T. L. Concentration effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*. 2000, 92, 75-83.
40. Williams, D. R., Stark, R. J. Intravenous lidocaine infusion for the treatment of chronic daily headache with substantial medication overuse. *Cephalalgia*. 2003, 23, 963-971.