

А.А. Рязанкина¹, А.Е. Карелов², С.А. Розенгард¹, В.А. Глущенко¹, М.В. Рогачев¹

Выбор схемы терапии фантомной боли после хирургического лечения

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
Санкт-Петербург

Эффективность различных методов обезболивания была изучена в группе, состоящей из 35 пациентов, которые перенесли либо ампутацию нижней конечности на уровне проксимального сегмента бедра или экзартикуляцию бедра по поводу онкологического заболевания тканей или тяжелой ишемии нижней конечности. Все пациенты обезболивались после операции комбинацией ингибитора циклооксигеназы (кеторолака или кеторолака) и слабого опиоидного анальгетика (трамадола). В 17 (48,6%) случаях на фоне обезболивания развилась фантомная боль высокой интенсивности. Внутривенная инфузия аденозинтрифосфата натрия в темпе 35-50 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ с последующим назначением прегабалина 150 мг 2 раза в сутки перорально оказались эффективными в 9 (52,9%) наблюдениях. При неэффективности указанной схемы был назначен нефопам 120 мг·сут⁻¹ в 2-3 приема за сутки, с помощью которого было достигнуто хорошее обезболивание у 5 из 8 (62,5%) человек. Наконец, эпидуральная анестезия оказалась эффективной у оставшихся 3 пациентов. Таким образом, полученные результаты подчеркивают сложность состава механизмов развития фантомной боли и необходимость проведения дальнейших исследований эффективности препаратов с различными механизмами действия в таких случаях.

Ключевые слова: лечение фантомной боли, анальгетическое тестирование, аденозинтрифосфат натрия, прегабалин, нефопам, эпидуральная анестезия

Фантомная боль — это боль, ощущаемая в отсутствующей части тела [3]. И хотя ощущения могут локализоваться в воображаемом ухе, носе, глазе, молочной железе и др., в удаленном участке кожи, этот тип боли чаще всего ассоциируется с несуществующей конечностью, при этом частота такого состояния может достигать 80% [11] и выше. Фантомная боль впервые описана французским хирургом Амбруазом Паре (Ambroise Paré) в 1552 году. Но, несмотря на длительную историю ее изучения, механизмы,

участвующие в ее развитии, до конца не раскрыты и в настоящее время.

Изначально ведущую роль придавали образованию невриномы на месте пересечения седалищного и/или бедренного нервов, которая должна быть источником импульсов, распознаваемых как болевые [12]. В последние десятилетия, благодаря интенсификации исследований этого вопроса и раскрытию деталей в функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем, стали создаваться патофизиологические модели, объясняющие клиническую картину. Так, решающее значение стали придавать возникновению очага патологического возбуждения в спинном или головном мозге, который генерирует фантомные ощущения, включая боль [2].

Но даже столь серьезный прогресс в понимании развития фантомной боли, к сожалению, не привел к существенному улучшению ситуации. Пациенты с фантомной болью по-прежнему часто жалуются на высокую ее интенсивность. Боль может возникнуть сразу после операции или через несколько недель, месяцев [10]. А предпринимаемые профилактические мероприятия не демонстрируют достаточную действенность.

Методы лечения включают в себя хирургические вмешательства (резекцию культи крупного нерва, симпатэктомию, операцию на области таламуса, невролиз и др.), физиотерапевтические процедуры (электрическую и/или магнитную стимуляцию различных структур периферического или центрального отдела нервной системы), психотерапевтическую помощь и фармакологические интервенции [6, 8].

В нашем арсенале много фармакологических средств, которые могут быть использованы в схеме терапии фантомной боли. Как показывает практика, универсальной схемы, которая бы облегчала страдания всем пациентам, до настоящего времени не создано. Подбор схемы лечения требует вдумчивого подхода и затрат времени, поэтому последовательное применение препаратов с различными механизмами действия, по нашему мнению, — основа успешного лечения пациентов с фантомной болью.

Целью этого исследования является анализ эффективности различных методов обезболивания

ющей терапии у пациентов с фантомной болью после ампутации или экзартикуляции нижней конечности.

Материалы и методы

В исследование были включено 35 пациентов, из которых женщин было 16, мужчин — 19. Возраст пациентов варьировал от 18 до 66 лет. Дизайн исследования — неконтролируемый наблюдательный когортный проспективный.

Критерием включения в исследование являлось проведение операции на нижней конечности. Большинству пациентов была выполнена ампутация нижней конечности на уровне проксимального сегмента бедра или экзартикуляция бедра в связи со злокачественной опухолью тканей нижней конечности (27 наблюдений). Среди злокачественных новообразований поводом для операции оказались остеосаркома (4 пациента), синовиальная саркома (15 случаев), саркома Юинга (1 наблюдение), липосаркома (4 пациента), рабдомиосаркома (2 пациента), ангиосаркома (1 пациент). Кроме того, 8 человек перенесли ампутацию нижней конечности на уровне проксимального сегмента бедра в связи с ишемией и некротическими изменениями тканей вследствие облитерирующего поражения артерий нижних конечностей.

К критериям исключения относились:

- возраст моложе 18 лет,
- отказ пациента от участия в исследовании,
- непереносимость используемых препаратов,
- когнитивные нарушения, не позволявшие пациенту проводить оценку своего состояния,
- тяжелое состояние пациента, связанное с основным заболеванием или сопутствующей патологией,
- периоперационные осложнения, потребовавшие лечения в палате интенсивной терапии более 24 часов после операции,
- продленная искусственная вентиляция легких после операции более трех часов,
- наличие болевого синдрома, не связанного с оперативным вмешательством.

Появление фантомной боли ожидали одну неделю после операции; при ее отсутствии в указанный период наблюдение прекращали. Пациенты, у которых были выявлены фантомные ощущения, определявшиеся как болевые, описывали их постоянный незначительно изменяющийся во времени характер и высокую интенсивность. Локализация этих ощущений имела широкую вариабельность. Болевые ощущения могли сочетаться с областями неболевых сенсорных иллюзий, чаще тактильных, а иногда жгучих, парестетических, простреливающих и др.

Интенсивность боли оценивали с помощью вербальной цифровой шкалы (ВЦШ) с диапазоном от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль) баллов. Под высокой интенсивностью понимали силу боли, достигавшей значения выше 6 баллов, поэтому все пациенты требовали постоянного приема обезболивающих препаратов.

Действие препарата считали положительным, если интенсивность боли снижалась на 2 и более баллов. Если интенсивность боли снижалась до 3 баллов или ниже, а остаточные болевые и неболевые ощущения, при этом, не нарушали сон, то схему терапии признавали эффективной и в дальнейшем продолжали ее использовать. Эффективная схема продолжала применяться и после выписки из стационара, при этом дальнейшие ее изменения и длительность ее применения не являлись изучавшимися параметрами.

В работе оценивалась действенность различных схем фармакологической терапии фантомной боли, при этом изменения схемы производили последовательно поэтапно в соответствии с дизайном исследования. Исследование было разделено на 4 этапа. Первый этап был обеспечен

назначением препаратов, традиционно используемых в подобных случаях, второй подразумевал последовательное применение короткодействующих и длительно действующих препаратов с антиконвульсантами свойствами, третий — центрального неопиоидного анальгетика нефопама, механизм действия которого отличается от других препаратов. На четвертом этапе применяли эпидуральную анестезию, которая рассматривалась как терапия отчаяния и выполнялась у тех пациентов, у которых ни одна из медикаментозных схем обезболивания не показала достаточной эффективности.

Итак, после операции все пациенты получали внутривенные и/или внутримышечные инъекции одного из неселективных ингибиторов циклооксигеназы (кетопрофена или кеторолака) в максимальных суточных дозах и слабого опиоида трамадола по 100 мг 3-4 раза в сутки; это назначение выполнял лечащий врач-хирург. Качество анальгетической терапии оценивали через 1-2 суток после назначения вышеуказанных препаратов. Появление фантомной боли на фоне применения вышеуказанной схемы анальгезии позволяло делать вывод об ее неэффективности и необходимости смены подхода к обезболиванию. Тем не менее, препарат из группы ингибиторов циклооксигеназы продолжали назначать в дальнейшем в режиме «по часам», оставаясь основой для обезболивания.

На втором этапе исследования, основываясь на концепции анальгетического [1], проводили инфузию 1% раствора аденозинтрифосфата натрия. Непосредственно перед процедурой определяли интенсивность фантомной боли с помощью ВЦШ. Внутривенное введение аденозинтрифосфата натрия начинали в темпе 35–50 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Инфузия препарата продолжалась от 110 до 150 мин в условиях палаты лечебного отделения. Перед проведением процедуры изучали анамнез и сопутствующие заболевания; при наличии противопоказаний к выполнению такой инфузии пациента исключали из исследования. В случаях появления побочного эффекта дозу снижали до максимально переносимой, но дозирующее устройство не отключали, при этом период времени введения препарата увеличивался. После процедуры вновь регистрировали уровень интенсивности боли и назначали пероральный прием прегабалина в дозе 150 мг 2 раза в сутки, эффективность которого оценивали через 3 суток регулярного применения.

В случае неприемлемости использования антиконвульсантов переходили на прием нефопама в суточной дозе 120 мг перорально или ректально в суппозиториях (3 этап исследования). Оценка эффективности нефопама проводили через 1,5-2 часа после каждого приема дозы препарата посредством определения интенсивности фантомной боли по ВЦШ, выбирая для статистического анализа лучший результат за прошедшие сутки.

Отсутствие положительного эффекта от приема вышеуказанных препаратов обуславливало установление эпидурального катетера и выполнение продленной эпидуральной анестезии на уровне L3-L5 сегментов с помощью инфузии 0,2% раствора ропивакаина. Темп введения ропивакаина подбирали индивидуально, а интенсивность боли оценивали через 1-2 суток, учитывая лучший результат.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И.Мечникова. Исследование выполнено в отделениях клинических баз университета: больницы Петра Великого Минздрава России, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, клинической больницы №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России.

Результаты

Эффективность стандартного метода терапии послеоперационных болевых ощущений, на

фоне которого не появились жалобы на фантомную боль, наблюдали у 18 пациентов (51,4% от общего числа). В остальных случаях (17 пациентов; 48,6%) возникла необходимость изменения схемы анальгетической терапии (рис. 1).

Применение антиконвульсантов по вышеописанной схеме улучшила состояние 9 пациентов (52,9% наблюдений второго этапа), а полного обезболивания удалось добиться у 4 из них, что составило 23,5% от общего числа пациентов второго этапа и 44,4% из числа тех, у кого оказались эффективны антиконвульсанты.

Нефопам позволил обезболить 62,5% пациентов (5 из 8 человек) выборки третьего этапа исследования. При этом в 37,5% случаев (3 пациента; 60,0% из тех, кто отметил снижение интенсивности боли после приема анальгетика) от количества пациентов, получивших этот препарат, обеспечил абсолютное обезболивание.

Наконец, эпидуральная анестезия оказалась эффективной в оставшихся 3 случаях. Однако, два пациента не получили абсолютного облегчения даже после выполнения нейроаксиальной блокады.

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты еще раз подтвердили сложность лечения пациентов, у которых развилась фантомная боль. Как было давно известно, фантомные ощущения не являются

редкостью, подбор эффективного метода лечения нередко требует времени, при этом, абсолютного обезболивания удается добиться далеко не всегда.

Традиционная схема, включающая в себя ингибитор циклооксигеназы и слабый опиоидный агонист, обеспечивает большинству пациентов комфортное состояние после операции, указывая на преобладание периферической сенситизации среди всех механизмов в развитии послеоперационной боли в изучаемой группе пациентов. В то же время пересечение нерва, в особенности такого крупного как седалищный или бедренный, является ведущим фактором развития нейропатической боли, на механизмы формирования которой не действуют указанные средства. Поэтому в случае расширения сети патофизиологических реакций и вовлечения дополнительных механизмов развития боли требуется использование более широкого спектра препаратов с различными механизмами действия.

Несмотря на кажущуюся низкую эффективность, ингибитор циклооксигеназы был оставлен в схеме анальгезии на протяжении всего исследования. Это сделано для того, чтобы воспаление в зоне оперативного вмешательства, а значит, периферическая сенситизация, не затушевало эффект обезболивающих препаратов, не влияющих на этот механизм развития боли. Другими словами, это сделано во избежание замещения одного механизма другим, в результате

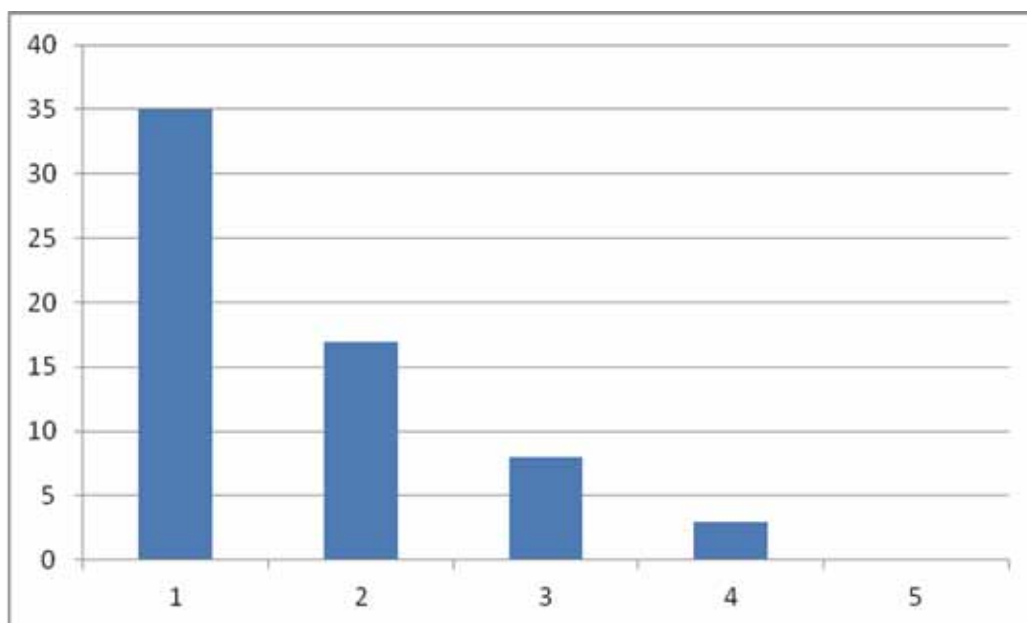


Рис. 1. Количество пациентов, страдающих фантомной болью средней и высокой интенсивности, на различных этапах лечения

- 1 — общее число пациентов, вошедших в исследование (n=35)
- 2 — число пациентов, испытывавших фантомную боль высокой интенсивности на фоне назначения ингибиторов циклооксигеназы и слабого опиоида (n=17)
- 3 — число пациентов, испытывавших фантомную боль средней и высокой интенсивности после инфузии аденозинтрифосфата натрия на фоне приема прегабалина (n=8)
- 4 — число пациентов, испытывавших фантомную боль средней и высокой интенсивности на фоне приема нефопاما (n=3)
- 5 — число пациентов, испытывавших фантомную боль средней и высокой интенсивности на фоне эпидуральной анестезии (n=0)

чего влияние изучаемого анальгетика на интенсивность боли могло бы быть абсолютно нивелировано.

Антиконвульсантный эффект аденозинтрифосфата [4] и действие истинного антиконвульсанта прегабалина [9] сдерживают активность ноцицептивных волокон, обеспечивая уверенное обезболивание в случаях, когда фантомные ощущения появляются в результате образования очагов эктопической активности на плазматической мембране нервных волокон. Однако, как показало наше исследование, ингибирование этих механизмов также оказалось недостаточным в исследуемой когорте пациентов.

Назначение центрального неопиоидного агониста нефопама позволило добиться хорошего результата; более половины из числа оставшихся пациентов отметили существенное снижение интенсивности боли. На этот факт необходимо взглянуть с особым интересом, принимая во внимание обеспечение этим препаратом обезболивания при трудно поддающемся системной фармакологической терапии болевом синдроме. По-видимому, у этих пациентов свою роль сыграло необычное сочетание механизмов развития боли, а поэтому традиционная системная терапия не смогла оказать требуемое действие. Теоретически возможным объяснением полученного результата является способность нефопама активировать центральные компоненты [5] антиноцицептивной системы организма и таким путем облегчать страдания в случаях, если болевые ощущения появились по механизму периферического дисингибирования. Данный механизм проявляет себя клинически при нарушении функциональной активности неноцицептивных афферентных волокон. Пересечение крупного нерва, несущего волокна нескольких типов, является ярким примером такой ситуации. Отсюда следует заключить, что нефопам обладает совершенно уникальными фармакологическими свойствами, которые могут сработать тогда, когда препараты других фармакологических групп оказываются бесильными.

Еще одна особенность применения нефопама состояла в том, что препарат использовали в виде ректальных суппозиториях, изготовленных в аптеке по индивидуальной прописи, которая позволяет назначить точную дозу и персонализировать лечение. Препарат в форме суппозитория показал плавное высвобождение действующего вещества, что позволило сократить кратность применения до двух раз в сутки.

Эпидуральная анестезия была достаточно эффективной, однако, негативная реакция на нее со стороны пациентов была вызвана развитием слабости той или иной степени в оставшейся

конечности, субъективно коррелировавшей степени обезболивания. Более того, следует учитывать риск развития воспаления места выхода эпидурального катетера из-под кожи с развитием подкожного абсцесса или, даже, эпидурального абсцесса, а это обуславливает ограничения применимости метода необходимостью постоянного контроля медицинским персоналом.

Необходимо отметить, что фантомная боль может появиться не только на первой неделе после операции, но и позже. Однако дизайн исследования подразумевал изучение только тех случаев, когда болевой синдром манифестировал в первую неделю после хирургического лечения.

Фантомная боль является одним из вариантов нейропатической боли [9], которая занимает ведущую позицию в развитии хронического послеоперационного синдрома. Проблема хронической боли после операции стоит достаточно остро, поскольку существенно снижает качество жизни, а значит и общую эффективность хирургического лечения.

Высокая частота фантомной боли хорошо соотносится с современными представлениями о том, что одним из факторов развития хронической послеоперационной боли является болевой синдром, существовавший до хирургического лечения [7]. Поэтому следует выделить тот факт, что в настоящей работе показанием к операции служили состояния, при которых ведущей жалобой были выраженные болевые ощущения.

Такие образом, результаты, полученные в настоящем исследовании, подчеркивают необходимость учета особенностей патогенеза при лечении фантомной боли. Однако небольшая выборка наблюдений указывает на необходимость продолжения изучения этой проблемы, в т.ч. с помощью контролируемых исследований, посредством оценки эффективности препаратов с различными механизмами действия. В то же время, сегодня только анальготестирование является клинически применимым подходом к выявлению механизмов, участвующих в развитии боли.

Выводы

1. Фантомная боль является сложным патофизиологическим состоянием, в формировании которого могут принимать участие различные механизмы развития болевых ощущений.

2. Различия в эффективности и синергичность обезболивающего действия препаратов различных фармакологических групп подтверждает разнообразие механизмов, участвующих в развитии фантомной боли, возможность ее патогенетического лечения и применимость принципа анальготестирования в практической работе.

3. Эффективность конкретного анальгетического препарата детерминировано механизмом его действия на функционирование определенного звена пути проведения нервных импульсов, распознаваемых в корковых анализаторах как болевые.

4. При неэффективности комбинации ингибитора циклооксигеназы с опиоидным агонистом для лечения фантомной боли следует, по нашему мнению, последовательно использовать антиконвульсанты, центральный неопиоидный анальгетик, а затем эпидуральную анестезию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карелов А.Е. Принципы анальготестирования в клинической альгологии // Вестник интенсивной терапии. — 2014. — № 3. — С. 34-37.
2. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. — 1999. — №12. — С. 4-8.
3. Casale R., Alaa L., Mallick M., Ring H. Phantom limb related phenomena and their rehabilitation after lower limb amputation // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. — 2009. — Vol. 45. — P. 559-566.
4. Cieślak M., Wojtczak A., Komoszyński M. Role of the purinergic signaling in epilepsy // Pharmacol. Rep. — 2017. — Vol. 69 (1). — P. 130-138.
5. Girard P., Coppé M.C., Verniers D. et al. Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception // Pharmacol. Res. — 2006. — Vol. 54 (3). — P. 195-202.
6. Hsu E., Cohen S.P. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment // J. Pain Res. — 2013. — Vol. 6. — P. 121-136.
7. Lindberg M.F., Miaskowski C., Rust en T. et al. Preoperative pain, symptoms, and psychological factors related to higher acute pain trajectories during hospitalization for total knee arthroplasty // PLoS One. — 2016. — Vol. 11 (9). — P. 118-123.
8. Manchikanti L., Singh V. Managing phantom pain // Pain Physician. — 2004. — Vol. 7 (3). — P. 365-375.
9. McCormick Z., Chang-Chien G., Marshall B. et al. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment // Pain Med. — 2014. — Vol. 15 (2). — P. 292-305.
10. Weeks S.R., Anderson-Barnes V.C., Tsao J.W. Phantom limb pain: theories and therapies // Neurologist. — 2010. — Vol. 16. — P. 277-286.
11. Wolff A., Vanduyhoven E., van Kleef M. et al. Phantom pain // Pain Pract. — 2011. — Vol. 11. — P. 403-413.
12. Zhang X., Xu Y., Zhou J. et al. Ultrasound-guided alcohol neurolysis and radiofrequency ablation of painful stump neuroma: effective treatments for post-amputation pain // J. Pain Res. — 2017. — Vol. 10. — P. 295-302.

*A.A. Ryazankina¹, A.E. Karelov², S.A. Rozengard¹,
V.A.Glushchenko¹, M.V. Rogachev¹*

Therapeutic alternatives for phantom limb pain following surgery

¹N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology

²I. Mechnikov North-Westn State Medical University St.Petersburg

A study of different analgesic methods for phantom limb pain has been performed in 35 patients who had undergone limb amputation or exarticulation because of oncological disease or vascular disorders. Postoperative analgesia consisted of cyclooxygenase inhibitor and weak opioid. High intensive phantom limb pain appeared in 17 (48.6%) patients that required an administration of pregabalin followed by adenosine triphosphate infusion as analgotesting procedure: it had a success in 9 (52.9%) patients. Remaining 6 patients received nefopam that was effective in 5 of 8 (65.5%) patients. Epidural anesthesia was used with good results in remaining 3 patients. Thus, our data emphasize the complex of phantom limb pain mechanisms and necessity of study for elaboration of medicine effectiveness with different mechanisms of action for such cases.

Key words: phantom limb pain management, analgotesting, adenosine triphosphate infusion, pregabalin, nefopam, epidural anesthesia