

СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ФАНТОМНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ АМПУТАЦИИ КОНЕЧНОСТИ ПО ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ

Н.А. Осипова, В.В. Тепляков, Л.А. Собченко, В.В. Петрова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
Министерства здравоохранения России

Ключевые слова: фантомный болевой синдром, ампутация конечности, качество жизни

Применение способа специальной лекарственной профилактики помогает предотвратить формирование фантомного бокового синдрома у онкоортопедических больных. Может быть успешно использован при плановой ампутации конечности у других групп больных.

Актуальность

Фантомный болевой синдром (ФБС) является сложной медицинской и социальной проблемой, которая до настоящего времени не имеет оптимального решения. Частота развития ФБС после ампутации конечности у различных категорий больных, по данным литературы, продолжает оставаться высокой — от 30 до 80% [11, 19, 21, 23 и др.].

ФБС представляет собой наиболее тяжелое проявление нейропатической боли и начинает формироваться уже во время ампутации при пересечении всех нервов конечности — деафферентации, приводящей к перевозбуждению нервных структур, полной дезорганизации естественных механизмов контроля боли и неэффективности всех традиционных анальгетических средств [16]. Причинами ампутаций могут быть травмы, ранения, злокачественные опухоли, тяжелые хронические сосудистые заболевания [3, 4, 13, 21]. Развившийся ФБС часто сопровождается мучительными расстройствами разных видов чувствительности в несуществующей части конечности, приводит к инвалидности с резким снижением качества жизни и социальной дезадаптации пациента из-за присоединяющихся психологических расстройств (стресс, страх, тревога, депрессия). Это требует мультидисциплинарного подхода к лечению (фармако-, физио-, рефлексотерапия, инвазивные методы лечения, функцио-

нальная реабилитация, психологическая помощь) [2, 13] и больших экономических затрат, но они не приводят к излечению [1].

ФБС остается малоизученной проблемой и трудно излечиваемым заболеванием, отмечается после ампутации конечности при сосудистых, онкологических заболеваниях, травмах и врожденных пороках. Недавнее исследование показало, что у 1,6 млн людей после утраты конечности в США к 2005 г. фантомная боль имела место у 47,7% пациентов, фантомные сенсорные расстройства были у 90,7%, а боль в культе — у 32% [17] и сочетается с психологическими нарушениями. Подчеркивается преобладание сенсорных фантомных расстройств после ампутации конечности у онкологических больных (ненормальные ощущения в отсутствующей конечности — ее неудобное положение, онемение, судорожное «скручивание», колющие, обостренные температурные ощущения, позиционный дискомфорт). Это усугубляет тяжесть ФБС и психологических расстройств. Применяемая традиционная комплексная терапия, включающая сочетания опиоидов (морфин, кодеин), неопиоидных анальгетиков, НПВП, антидепрессантов, антиконвульсантов, бензодиазепинов дает только частичный эффект с сохранением фантомной боли у 5,7% пациентов, фантомных сенсорных расстройств — у 14,7% и более в культе — у 33,4%, то есть результаты лечения ФБС нельзя признать удовлетворительными.

Дополнительными факторами, провоцирующими нейропатическую боль у онкологических больных, являются химиотерапия и лучевая терапия [23], что

Адрес для корреспонденции

Собченко Л.А.

E-mail: l.sobchenco@mail.ru

особенно актуально для переноса ампутацию, так как эти виды противоопухолевого лечения нередко используется в пред- и/или послеоперационном периодах и способствуют усилению ФБС.

По данным мирового опыта, даже при комплексном применении современных антинейропатических средств (антиконвульсанты прегабалин, габапентин), опиоидных и неопиоидных анальгетиков, регионарных блокад лечение развившегося ФБС не дает положительных результатов [5, 20, 22, 18]. В этой связи поиск путей профилактики ФБС является особенно актуальным. Попытки предотвращения ФБС с помощью превентивного использования центральных и периферических блокад в сочетании с общей анестезией, опиоидами и неопиоидными анальгетиками позволяют только снизить частоту и тяжесть проявлений ФБС, но не способны его предотвратить [6, 1, 10, 11, 14, 21].

В МНИОИ им. П.А. Герцена научно обоснован, разработан и внедрен в практику надежный способ периоперационной профилактики ФБС путем использования комплекса фармакологических средств, способных блокировать конкретные звенья механизма ФБС на уровне периферических и центральных нервных структур. Данный способ и его научное обоснование подробно представлены в патенте на изобретение [9] и в вышедшей в свет монографии анестезиологического профиля [7], однако, учитывая особую актуальность проблемы постампутационного фантомного болевого синдрома для онкологических больных, мы сочли возможным и целесообразным предложить для публикации сокращенный вариант главы монографии по ФБС для популяризации и облегчения внедрения нового высокоэффективного способа профилактики ФБС в практику онкоортопедической хирургии.

Способ специальной лекарственной профилактики (СЛП) фантомного болевого синдрома

Показания к использованию СЛП являются:

- ампутация/экзартикуляция конечности;
- межподвздошно-брюшное вычленение;
- межлопаточно-грудная ампутация;
- реконструктивные и реконструктивно-пластические операции на тазовом кольце.

Предложенный способ, позволяющий предотвратить развитие постампутационного ФБС, предусматривает четкое поэтапное выполнение комплексной пред-, интра- и продленной послеоперационной СЛП и включает пять патогенетически обоснованных компонентов, используемых дополнительно к традиционным средствам анестезии и аналгезии на разных этапах [7]:

- *антиконвульсант (прегабалин или габапентин)* — повышает уровень тормозного медиатора ЦНС — ГАМК, тормозит токи Ca^{++} в нейронах, снижает возбудимость нервных структур;

- *глюкокортикостероид (дексаметазон)* — тормозит каскад провоспалительных и болевых цитокинов и синтез простагландина E_2 в зоне травмы тканей;

- *ингибитор протеаз (апротинин)* — угнетает протеолиз при травме тканей и продукцию кининовых пептидов — медиаторов боли, воспаления и отека, уменьшает активацию периферических болевых рецепторов;

- *антагонист рецепторов NMDA (кетамин)* — предотвращает перевозбуждение центральных болевых структур;

- *трициклический антидепрессант (амитриптилин)* — тормозит болевую импульсацию за счет активации центральных адрен- и серотонинергических механизмов.

Тактика пред-, интра- и послеоперационного применения указанных средств СЛП представлена в таблице. Важно точное исполнение персоналом и пациентом всей поэтапной схемы профилактической терапии, разработанной с учетом свойств и фармакокинетики каждого ее компонента, для полной защиты пациента от опасности развития ФБС.

Перед операцией пациента информируют о сути ФБС, о роли самого пациента в правильной оценке специфических симптомов ФБС и в успехе назначенной специалистами СЛП, особенно после выписки из стационара, когда пациент должен самостоятельно продолжать СЛП, не допуская перерывов в ней (за рецептами на препараты, указанные в выписке из истории болезни, следует своевременно обращаться в поликлинику по месту жительства).

Анестезиолог-реаниматолог, по данным анамнеза, осмотра, предоперационного обследования и получения информированного согласия пациента, осуществляет предоперационную подготовку, определяет метод анестезии и назначает СЛП. При наличии исходного болевого синдрома необходимо его устранить к моменту операции.

Материалы и методы

Разработанный способ профилактики ФБС применен у 53 больных злокачественными опухолями костей (хондросаркома, периостальная хондросаркома, полиморфноклеточная саркома, нейрофибросаркома, злокачественная фиброгистиоцитома IIА–IIВ стадий), перенесших расширенные высокие ампутации и вычленения нижних или верхних конечностей и реконструктивные и реконструктивно-пластические операции на тазовом кольце в сочетании с зональными лимфаденэктомиями.

Первично выполнено прецизионное пилотное проспективное исследование с поэтапным анализом результатов у 28 пациентов, после чего использование способа продолжено в рутинном порядке. Возраст больных 48 ± 19 лет, мужчин — 16, женщин — 12. Ампутация нижней конечности выполнена — 16, верхних — 12 больным. 19 из 28 больных получили

Таблица. Схема поэтапной специальной лекарственной профилактики фантомного болевого синдрома

Этапы	Препараты, средние дозы				
	Антиконвульсант	Антидепрессант	Глюкокортикоид	Ингибитор протеолиза	Антагонист рецепторов NMDA
3–5 дней до операции	Прегабалин 150 мг/сут	—	—	—	—
Премедикация	Прегабалин 75 мг	—	Дексаметазон 8 мг	—	—
Вводный наркоз	—	—	—	Апротинин 20 000 КИЕ	Кетамин 0,5 мг/кг
Анестезия и операция	—	—	—	Апротинин 60 000 КИЕ (суммарно)	Кетамин 0,5–0,7 мг/кг×ч
1–7-е сут п/о	Прегабалин 225 мг/сут	Амитриптилин 12,5–25 мг/сут	—	Апротинин 30 000 КИЕ (2–3-и сут п/о)	Кетамин 0,05 мг/кг×ч (2–3-и сут п/о)
2 мес п/о	Прегабалин 150 мг/сут	Амитриптилин 12,5 мг/сут	—	—	—
3–5 мес п/о	Прегабалин 150 мг/сут	—	—	—	—
6-й мес п/о	Прегабалин 75 мг/сут	—	—	—	—

периоперационную противоопухолевую лучевую или химиотерапию. С учетом основного и сопутствующих заболеваний исходное состояние больных соответствовало II–III категориям физического статуса по классификации ASA, то есть они имели умеренные или значительные системные расстройства. У 8 из 28 больных имел место исходный болевой синдром, по поводу которого они самостоятельно принимали разные неопиоидные анальгетики, не устраняющие боль. Этим больным сразу дополнительно назначали трамадол в индивидуальной дозе (200 ± 70 мг/сут) и антиконвульсант (габапентин по 300 мг три раза в сутки или прегабалин 75 мг два раза в сутки), что приводило к устранению боли. Наличие предоперационной боли является одним из факторов, провоцирующих последующее развитие ФБС [14], поэтому его устранение считали обязательным.

Для оценки состояния больных использовали комплекс методов исследования:

- интенсивность боли оценивали по простой, но информативной шкале вербальных оценок (ШВО) «0–4 балла» в покое и при движениях пациента;
- для диагностики нейропатического компонента боли использован опросник PAIN Detect [12, 15], отражающий как интенсивность боли, так и все возможные признаки нейропатии: ненормальные спонтанные и вызванные разными раздражителями сенсорные ощущения (жжение, онемение, аллодиния, то есть боль в ответ на неболевые тактильные, температурные воздействия; гипер- или гипоалгезия, гипер- или гипоестезия, иррадиация боли и др.). PAIN Detect использована у 28 пациентов, перенесших ампутацию конечности, для выявления признаков фантомного болевого синдрома, оценки качества и коррекции проводимой терапии. В анкете фиксировались даже незначительные отклонения

сенсорных ощущений от нормы с момента восстановления сознания и контакта с больным после ампутации конечности.

При проведении ампутации и реконструктивных операций на тазовом кольце использованы два метода мультимодальной анестезии [8, 7]:

- *Метод I – общая анестезия (ОА):* мидазолам в среднем 0,04 мг/кг×ч, пропофол 0,7 мг/кг×ч, фентанил 0,0025 мг/кг×ч, N₂O 50–60% плюс два компонента из состава СЛП – кетамин 0,7 мг/кг×ч и аprotинин 60 000 КИЕ суммарно. Он показан при ампутации верхних конечностей и у больных с ограничениями к эпидуральной анестезии (ЭА) при ампутации нижней конечности.

- *Метод II – ЭА (L_{II}–L_{III}, ропивакаин в среднем $65 \pm 10,8$ мг) в сочетании с ОА:* при этом достоверно снижаются по сравнению с методом I средние дозы фентанила (0,0012 мг/кг×ч, $p < 0,05$) и кетамин (0,47 мг/кг×ч, $p < 0,05$) при аналогичных дозах гипнотических компонентов и аprotинина. Он используется при ампутации нижней конечности.

Независимо от метода анестезии всем больным проводилась однотипная премедикация: кортикостероид дексаметазон 8 мг в/м, бензодиазепин (диазепам или мидазолам 0,13/0,1 мг/кг в/м), атропин в стандартной дозе п/к.

В конце операции всем пациентам независимо от метода анестезии с целью превентивной послеоперационной аналгезии проводится в/в инфузия парацетамола 1 г и инъекция трамадола 100 мг в/м.

По окончании операции и поступлении пациента в ОРИТ во всех случаях продолжается плановая профилактическая терапия аprotинином/контрикалом 30 000 КИЕ/сут в течение 2–3 сут. Оперированным в условиях ЭА+ОА для поддержания послеоперационной аналгезии проводят продленную ЭА (ро-

пивакаин 0,2% 12–16 мг/ч), со вторых суток после операции ее продолжают в условиях профильного отделения) в течение 5–7 сут с помощью эластомерной помпы (Vogt Medical Microinfusion Pump, Германия). Получившим ОА осуществляют плановую внутривенную инфузию микродоз кетамина 0,05 мг/кг×ч шприцевым дозатором (Asena Alaris GS, Великобритания) в течение 2–3 сут (см. таблицу) и прекращают при отсутствии фантомных болевых и сенсорных симптомов.

В день операции вечером возобновляется профилактическая терапия антиконвульсантом и начинается терапия антидепрессантом в дозах, указанных в таблице. Далее, в течение 1 мес доза прегабалина/габапентина составляет 225/900 мг/сут, а затем прием препарата продолжается в постепенно убывающей дозе до 6 мес, принимая во внимание возможность отсроченного развития ФБС [19]. Предпочтительно использование прегабалина благодаря его оптимальным фармакокинетическим характеристикам.

Результаты

Показатели состояния больных независимо от вида анестезии во время операции были стабильными, без стрессовых гемодинамических и других реакций, связанных с операционной травмой и без критических ситуаций на фоне кровопотери (максимально – 14 500 мл при межподвздошно-брюшном вычленении). Кровопотерю адекватно компенсировали, в том числе с использованием Cell Saver. Нервные стволы пересекали без лигирования, после предварительной блокады смесью спирта 96° и прокаина/новокаина 1% в соотношении 1:10.

Анализ показал, что интенсивность обычной ноцицептивной боли в культе с момента выхода больных из состояния общей анестезии и в течение всего послеоперационного периода на фоне плановой СЛП и традиционной анальгетической терапии у большинства пациентов соответствовала слабой или умеренной (в среднем $1,38 \pm 0,3$ в группе ОА и $1,4 \pm 0,3$ балла по ШВО в группе ЭА+ОА), и к концу первой недели после операции боль прекращалась.

У 1 пациента группы ЭА+ОА в связи с болью от умеренной до сильной (2–3 балла) в 1-е сутки после операции была дополнительно подключена в/в инфузия кетамина 0,1 мг/кг×ч, что в течение 3 ч постепенно привело к полному устранению боли. Короткие «прострелы» боли отмечены у некоторых пациентов при удалении дренажных трубок из послеоперационной раны, без дальнейших последствий. Случаи фантомной боли не зарегистрированы после ампутации/экзартикуляции как верхних, так и нижних конечностей ни у первых 28 пациентов, ни у последующих 25.

Сенсорные симптомы наблюдались в первые дни после ампутации у всех пациентов. Чаще всего пациенты испытывали «онемение пальцев» от-

сутствующей конечности (10 – в группе ОА, 12 – в группе ЭА+ОА) или ощущение, что ампутированная нога (5/14) или рука (3/14) «затекла». Реже наблюдались нарушения пространственного восприятия: «неудобное положение» отсутствующей конечности (рука – 3, нога – 5), «нога сползает с кровати» (2), «нога согнута в колене» (1). Эти ощущения не расценивались пациентами как существенные и не нарушали сон. По данным анкеты «PainDetect», суммарные оценки выраженности сенсорных симптомов у всех пациентов не превышали 10–12 баллов, то есть не достигали диапазона «19–38 баллов», при котором вероятность нейропатического болевого синдрома составляет >90%.

Все эти сенсорные симптомы нивелировались к 7–9-м сут после ампутации и на фоне плановой терапии антиконвульсантом и антидепрессантом не возобновлялись на протяжении всего периода наблюдения.

Сроки наблюдения за пациентами зависели от давности выполненной ампутации и течения онкологического процесса. Из 53 больных 5 умерли от прогрессирования основного заболевания в сроки от 3 мес до 2 лет после операции, остальные 48 живы и не имеют никаких симптомов ФБС при сроках наблюдения до 5 лет. Трое пациентов пользуются экзопротезом нижней конечности, мобильны. Осложнений, связанных с использованием способа, не отмечено.

Заключение

Разработанная СЛП предотвращает развитие острого и отсроченного постампутационного ФБС независимо от используемого метода анестезии/аналгезии (системной или ее сочетание с продленной эпидуральной блокадой). Положительный клинический опыт использования СЛП получен при ампутациях по онкологическим показаниям, то есть у категории больных повышенного риска ФБС.

Описанный способ профилактики ФБС может быть использован в работе хирургических отделений ортопедического, онкологического, травматологического, сосудистого профиля.

По завершении курса СЛП может рассматриваться возможность протезирования ампутированной конечности.

Все специальные средства лекарственной профилактики ФБС используют в небольших дозах (значительно ниже средних терапевтических, применяемых при разных патологических состояниях), но благодаря превентивному сочетанному блокирующему воздействию на разные звенья механизма формирования ФБС не допускают активацию периферических и центральных нервных структур во время и после ампутации, предотвращая ФБС. Так, средние суточные дозы самого дорогостоящего компонента профилактики ФБС – антиконвульсанта – на разных этапах

терапии до 3 раз ниже рекомендуемых инструкцией для лечения нейропатической боли.

Общая стоимость специальной лекарственной профилактики ФБС, согласно проведенным расчетам, невелика и не превышает \$500 США на 6 мес, что дает возможность значительно сократить расходы государства на многолетнее медицинское обслуживание перенесших ампутацию с исходом в ФБС (обезболивание, реабилитационные мероприятия, психологическая помощь и др.) и их социальное обеспечение.

Для полноценного освоения всех деталей реализации способа и успешного воспроизведения его на практике целесообразно прохождение короткого цикла подготовки на рабочем месте в МНИОИ им. П.А. Герцена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антидепрессанты. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Вып. 2012, с. 278-279.
2. Гнездилов А.В. Диагностика и лечение фантомного и вертеброгенного болевых синдромов. Диссертация д-ра мед. наук. М., 1999.
3. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М., Нейромедиа. 2003, с. 53-56.
4. Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н. Изд-во РАМН. М., 2011, с. 5-12.
5. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М., «Медицина». 2004, 140 с.
6. Овечкин А.М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2000.
7. Осипова Н.А., Петрова В.В. Боль в хирургии. Средства и способы защиты. М., МИА, 2013, 464 с.
8. Осипова Н.А., Тепляков В.В., Собченко Л.А., Крайник В.М. и соавт. Проблемы анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических вмешательств. Региональная анестезия и лечение острой боли. 2009, III (1), с. 15-24.
9. Осипова Н.А., Тепляков В.В., Собченко Л.А., Петрова В.В. Патент на изобретение «Способ предотвращения фантомного болевого синдрома после ампутации конечностей» № 2446795 от 10.04.2012 (приоритет от 31.03.2011).

10. Cohen S. Postamputation pain. *Pain Practice*. 2009, v. 9 (1), p. 14-15.
11. Flor H. Phantom limb pain: characteristics, causes and treatment. *Lancet Neurol*. 2002, v. 1, p. 182-189.
12. Freynhagen R., Tötte T.R., Gockel U., Baron R. PainDetect: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr. Res. Opin.* 2006, v. 22, p. 1911-1920.
13. Hansson P.T. Neuropathic pain: definition, diagnostic criteria, clinical phenomenology and differential diagnostic issues. *Pain* 2008 — in *Updated Review*. Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 249-268.
14. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: surgical risk factors and strategies for prevention. *Pain* 2008 an *Updated Review*. Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 153-158.
15. Kress M. Role of inflammatory mediators in the response of primary afferents. *Pain* 2005 — an *Updated Review*. Ed. Justins D.M. IASP Press. 2005, p. 197-205.
16. Melzack R. Phantom limb pain and the body self neuromatrix. *Pain Practice*. Book of Abstracts 3rd Congress World Institute of Pain (WIP). Barcelona, Sept. 2004, p. 104-107.
17. Probstner D., Thuler L.C.S., Ishikawa N.M., Alvarenga R.M.P. Phantom limb phenomena in cancer amputees. *Pain Practice*. 2010, v. 10 (3), p. 249-256.
18. Reuben S. Persistent postoperative pain: pharmacological treatment strategies in the postoperative setting, *Pain* 2008 — an *Updated Review*. Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 159-169.
19. Richardson C., Glenn S., Nurmikko T., Horgan M. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease. *Clin. J. Pain*. 2006, v. 22, p. 353-358.
20. Rittner H.L., Stein Ch. Neuroimmune interactions in inflammatory pain. *Euroanaesthesia* 2005. Vienna Austria. Refresher Course Lectures. ESA. 2005, p. 275-278.
21. Schug St.A., Pogatzki-Zahn E.M. Chronic pain after surgery or injury. *Pain Clinical Updates*. IASP. 2011, XIX, Issue 1, p. 1-5.
22. Sindrup S.H. Clinical pharmacology of antiepileptics and antidepressants in the management of neuropathic pain. *Pain* 2008 — an *Updated Review*. Eds. Castro-Lopes J., Raja S., Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008, p. 217-223.
23. Vadalouca A., Raptis E., Moka E., Zis P. et al. Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comparative review of the current literature. *Pain Practice*. 2012, v. 12 (3), p. 219-251.

Статья поступила 15.09.2013 г., принята к печати 30.10.2013 г.

Рекомендована к публикации А.К. Валиевым

PHANTOM SYNDROME PROPHYLAXIS IN AMPUTATED PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF EXREMITIES

Osipova N.A., Teplyakov V.V., Sobchenko L.A., Petrova V.V.

P.A. Gertzen Moscow Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: phantom syndrome, extremity amputation, QoL

The way of prevention of a phantom pain syndrome after extremity amputation in oncological patients includes a complex of block mechanisms of the development of phantom pain at different levels of peripheral and central nervous system. This way allows to prevent development of phantom pain syndrome after amputation of an extremity and improves quality of life of patient.