

Теоретическое обоснование и практическая реализация технологии предотвращения фантомного болевого синдрома при плановой ампутации конечностей

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

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

Theoretical rationale and technology of practical realization to prevent phantom-limb pain following elective limb amputation

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

Moscow Cancer Institute named after P.A. Herten, Moscow

В связи с высокой частотой развития постампуционного фантомного болевого синдрома (ФБС) и низкой эффективностью способов его профилактики и лечения, поставлена цель разработать технологию предотвращения ФБС при плановой ампутации нижней или верхней конечности. Осуществлен целенаправленный выбор комплекса средств специальной лекарственной профилактики (СЛП), каждое из которых теоретически способно блокировать конкретный периферический или центральный механизм ФБС. СЛП включает антиконвульсант (прегабалин или габапентин), глюкокортикостероид (дексаметазон), ингибитор протеаз (апротинин), антагонист рецепторов NMDA (кетамин) и трициклический антидепрессант (амитриптилин). Предпринято проспективное пилотное контролируемое клиническое исследование эффективности СЛП (n=28), используемой по определенной схеме в дополнение к системной (n=14) или сочетанной (эпидуральной и системной n=14) анестезии/анальгезии, с последующей послеоперационной профилактической терапией. Комплексная оценка результатов, в том числе с использованием анкеты диагностики нейропатической боли Pain Detect, показала отсутствие симптомов ФБС у всех перенесших ампутацию исследованных пациентов независимо от метода интра- и послеоперационной анестезии и анальгезии. Новизна разработанной технологии подтверждена патентом на изобретение.

Общее число перенесших ампутации нижней (n=26) или верхней (n=21) конечности с использованием СЛП составило 47 человек. ФБС ни у кого из них не зарегистрирован. Сроки наблюдения от 6 мес до 4 лет. *Ключевые слова:* нейропатическая боль, деафферентация, фантомный болевой синдром, профилактика и лечение.

High frequency of postamputational phantom pain syndrome (PPS) and poor efficiency of measures of its prophylaxis and managements determined the main goal of the study: to develop technology for prevention PPS during elective amputation of upper or lower extremity. The study resulted in purposeful choice of measures complex for special drug prophylaxis (SDP). Theoretically each of these measures is able to block specific peripheral or central mechanism of PPS. The SDP includes anticonvulsant (pregabalin or gabapentin), glucocorticosteroid (dexamethasone), protease inhibitor (aprotinin), NMDA-receptors antagonist (ketamine) and tricyclic antidepressant (amitriptyline). Pilot prospective controlled clinical study was conducted in order to investigate the SDP efficiency (n=28), added according to defined scheme to systemic (n=14) or combined (systemic and epidural, n=14) anesthesia/analgesia following by postoperative prophylactic therapy. Complex assessment of the results including questionnaire of neuropathic pain diagnostics "Pain Detect" revealed that SDP symptoms were absent in all examined patients undergone amputation regardless of methods of intra- or postoperative anesthesia and analgesia. The novelty of developed technology is confirmed by patent on invention.

Total number of patients undergone the amputation of lower (n=26) or upper (n=21) extremity equaled to 47 individuals. No PPS was recorded in each patient. The period of observation was from 6 months to 4 years. *Keywords:* neuropathic pain, deafferentation, phantom pain syndrome, prophylaxis and management.

Постампуционный фантомный болевой синдром (ФБС), впервые описанный Амбрузом Паре около 500 лет назад, продолжает оставаться актуальной проблемой современной медицины ввиду высокой частоты его развития. Согласно сведениям о «Фантоме ампутированных», приведенным в Большой медицинской энциклопедии 1985 г. [13], по данным ведущих ученых (Н. Н. Бурденко, Г. Н. Крыжановский, R. Melzack, J. Loeser), фантомные проявления после ампутации конечности наблюдаются в 95–98 % случаев. По разным

статистикам нашего времени показатели фантомной боли и нарушений чувствительности сохраняются на высоком уровне: 30–85 % [14, 32 и др.], а у онкологических больных они еще выше: фантомная боль – 47,7 %, патологические сенсорные ощущения в отсутствующей конечности – 90,7 %, боль в культе – 32 %, [27], т.е. после ампутации по онкологическим показаниям разные фантомные симптомы и их сочетание имеют место фактически во всех случаях.

Лечение сформировавшегося ФБС малоэффективно даже при комплексной терапии с использованием периферических и центральных блокад, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, антиконвульсантов, антидепрессантов [1, 17, 26, 29, 32 и др.], поэтому наиболее актуален поиск путей его профилактики. На этапе представления данной статьи нами не обнаружено сведений о каких-либо принципиальных достижениях в профилактике ФБС. Результаты проспективных клинических исследований по этой проблеме свидетельствуют:

- что любые методы системной, регионарной, сочетанной анестезии и анальгезии не предотвращают развитие ФБС, хотя могут уменьшать его проявления [5, 19, 25, 38 и др.];
- перспективным направлением считается мультимодальное воздействие фармакологическими средствами разной молекулярной структуры на конкретные субстраты (мишени) механизма ФБС [8, 15, 26, 38]; главное значение придают средствам, тормозящим перевозбуждение центральных нервных структур (центральную сенситизацию), – антиконвульсанту и антагонисту рецепторов NMDA кетамину, а также блокаде болевой импульсации к СМ (центральные, регионарные, невральные блокады) [15, 26, 38], что однако по данным многочисленных исследований не приводит к радикальному результату [23, 26, 32, 33 и др.].

Широко дискутируется вопрос о роли антиконвульсантов в профилактике послеоперационных болевых синдромов, т.к. данные разных исследований противоречивы ввиду многообразия методических подходов [6]. В одной из последних работ американских ученых [24] приводятся данные рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по оценке влияния однократной дозы габапентина 600 мг за 2 ч до плановой торакальной операции на интенсивность постторакотомического нейропатического болевого синдрома по сравнению с группой плацебо без габапентина. Пациентам обеих групп проводилась однотипная интраоперационная эпидуральная (Th_{4-8}) инфузия (бупивакаин 0,075%+10 мкг/мл гидроморфон) со скоростью 6 мл/ч в сочетании с ингаляционной анестезией и фентанилом внутривенно, а после операции – мультимодальная анальгезия: продолжение эпидуральной инфузии 4 мл/ч (прерываемой при гипотензии) в сочетании с парацетамолом (650 мг через рот каждые 6 ч) и/или кеторолаком

(15 мг каждые 6 ч) с учетом интенсивности боли, по показаниям – опиоид (фентанил по методу КПА). В данном исследовании не установлено достоверных различий в интенсивности послеоперационной боли и дозах опиоида в основной и контрольной группах, а также в частоте случаев персистирующей боли спустя 3 мес после операции (70 % в группе получавших габапентин и 66 % – в группе плацебо). Таким образом, однократная доза габапентина за 2 ч до торакотомии не влияет на интенсивность и хронизацию нейропатической постторакотомической боли при использовании всего мультимодального комплекса средств системной и регионарной анестезии. Нельзя ожидать положительных результатов от такой тактики и при профилактике ФБС, отличающегося еще более тяжелой симптоматикой. В литературе дискутируется также о возможном влиянии на частоту и тяжесть ФБС хирургической тактики при пересечении нервных стволов во время ампутации (с лигированием, деструкцией или без) [28 и др.].

Обоснование собственной технологии предотвращения фантомного болевого синдрома

Цель собственного исследования: разработать эффективную технологию фармакологической блокады периферических и центральных механизмов формирования ФБС с помощью комплекса специально избранных средств для поэтапной пред-, интра- и послеоперационной профилактической терапии дополнительно к традиционным средствам анестезии и анальгезии.

Собственное исследование по профилактике ФБС было начато после изучения мирового опыта и данных современной науки о механизмах нейропатической боли, связанной с травмой нервных структур. Исходили из того, что ФБС представляет собой наиболее тяжелое проявление персистирующей послеоперационной нейропатической боли и является следствием грубых нарушений в функционировании как периферических, так и центральных естественных механизмов контроля боли, наступающих при полном пересечении во время ампутации не только соматических тканей (кожа, мягкие ткани, кости), но и всего нервного аппарата конечности, т. е. при *деафферентации*.

Развивающиеся при этом патологические процессы можно представить следующим образом:

- пересечение массива тканей конечности сопровождается местной иммунной реакцией с каскадной продукцией медиаторов воспаления и боли, главные из которых – фактор некроза опухоли – TNF α (пусковой фактор), интерлейкины (IL-1 α , IL-1 β , IL-6), простагландин E₂ (PGE₂), брадикин (BK);
- на этом фоне развиваются: нейрогенное воспаление периферических терминалей, активация ионных каналов (Ca⁺⁺, Na⁺), повышение возбудимости нейронов (*периферическая сенситизация*), спонтанная эктопическая импульсация, патологическое взаимодействие между болевыми и неболевыми сенсорными нейронами разной модальности, симпатическими волокнами, что дает начало формированию нейропатической симптоматики и ненормальных ощущений в отсутствующей конечности (парадоксальное сочетание частичной или полной потери чувствительности с гиперчувствительностью и гиперальгезией, онемение, жжение, зуд, спонтанные пароксизмы боли, аллодиния, позиционный дискомфорт);
- возрастает афферентный ноцицептивный поток к структурам заднего рога спинного мозга (СМ), активация болевых транмиттеров СМ (главный – глутамат, активирующий рецепторы NMDA), *развивается центральная сенситизация и гиперальгезия*; усиливается ноцицептивный поток к структурам головного мозга;
- *формируется очаг «болевого памяти» в коре головного мозга*, поддерживающий существование ФБС;
- *наступает перенапряжение и истощение естественных механизмов, тормозящих боль*: гибель тормозных нейронов, снижение уровня главного тормозного медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и плотности рецепторов ГАМК в центральных структурах.

Эти механизмы установлены и теоретически обоснованы современной наукой [2, 4, 16, 22, 26, 34, 37–39 и др.].

Представляется, что в современных подходах к профилактике ФБС недооценивается значимость местных нейромедиаторных механизмов, характерных для травмы тканей и нервов, которые немедленно включаются в момент ампутации, формируют периферическую сенситизацию, гиперальгезию и трансформацию нормальных

сенсорных ощущений в сильную боль, поддерживают чрезмерно агрессивную афферентную импульсацию, которую не способны предотвратить обычно применяемые с этой целью НПВП и регионарные блокады.

В соответствии с изложенным определен патогенетически целесообразный комплекс средств специальной лекарственной профилактики ФБС и тактика их использования.

Комплексная специальная лекарственная профилактика (СЛП) ФБС включает:

- антиконвульсант (прегабалин или габапентин);
- противовоспалительный агент – глюкокортикоид (дексаметазон);
- ингибитор протеаз (апротинин);
- антагонист рецепторов NMDA (кетамин);
- трициклический антидепрессант (амитриптилин).

Антиконвульсант (АК) рассматривали как базисное средство периоперационной СЛП благодаря его доказанным антинейропатическим свойствам [22, 33, 36, 38 и др.]. Согласно фармакологическим характеристикам, приводимым производителем, действие прегабалина развивается через 1 ч после приема внутрь, габапентина – через 2–3 ч; период полувыведения для обоих препаратов составляет в среднем 6 ч, равновесная концентрация в плазме достигается через 24–48 ч. В связи с этим считали, что для реализации превентивного тормозящего действия АК плановую терапию следует начинать не менее чем за 3 дня до ампутации, с приемом последней предоперационной дозы в составе премедикации, продолжением терапии в день операции по выходе пациента из состояния общей анестезии, а затем в течение нескольких месяцев после ампутации (см. табл.), принимая во внимание данные литературы о возможном отсроченном развитии ФБС при действии провоцирующих факторов (образование невром, плохо адаптированные протезы и др.) [30 и др.]. Такая тактика позволяет обеспечить непрерывное превентивное защитное действие АК на всех этапах.

Глюкокортикостероид дексаметазон – избран нами в качестве оптимального профилактического противовоспалительного компонента СЛП, который, в отличие от НПВП, ингибирующих только синтез простагландинов, тормозит весь каскад провоспалительных и проальгетических цитокинов (включая пусковой фактор TNF α) и хемокинов, участвующих в развитии местных посттравматических процессов (боли,

воспаления, отека тканей), а также в формировании периферической сенситизации, гиперальгезии и нейропатической симптоматики [31, 34]. Однократную профилактическую инъекцию дексаметазона 8 мг в составе премедикации (см. табл.) считали безопасной и достаточной для реализации его защитного эффекта на весь острый «травматический» период, т. к. время биотрансформации дексаметазона в печени занимает от 36 до 54 ч [3].

Ингибитор протеаз аprotинин – использовали как дополнительное средство защиты периферических тканей от операционной травмы, сопровождающейся активацией протеолиза и продукцией брадикинина – одного из основных периферических медиаторов боли.

Руководствовались также ранее полученными данными о повышении эффекта опиоидных и неопиоидных анальгетиков при сочетании с ингибитором протеаз [9, 12 и др.].

Профилактическую терапию аprotинином начинали после индукции анестезии, до начала хирургических манипуляций, продолжали во время операции и в ранний послеоперационный период (см. табл.).

Антагонист рецепторов NMDA кетамин считали обязательным компонентом СЛП на этапе анестезии и операции благодаря его особым свойствам. Кетамин в малых дозах (0,1–0,5 мг/кг) подавляет развитие центральной сенситизации и гиперальгезии при разных видах боли за счет торможения активации рецепторов NMDA; в этих

Поэтапная специальная лекарственная профилактика фантомного болевого синдрома

Этапы	Препараты, средние дозы				
	Антиконвульсант	Антидепрессант	Глюкокортикоид	Ингибитор протеолиза	Антагонист NMDA-рецепторов
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	Амитриптилин 12,5–25 мг/сут	–	Апротинин 30 000 КИЕ (2–3 сут п/о)	Кетамин 0,05* мг/кг×ч (2–3 сут п/о)
До 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	–	–	–	–

Примечания: В таблице указаны только специальные средства профилактики ФБС; традиционные средства и методы общего и сочетанного обезболивания см. в тексте.

* Используется на этом этапе у получающих системную послеоперационную анальгезию.

дозах он значительно повышает анальгетический эффект фентанила, предотвращает толерантность и гиперальгезию, развивающиеся на фоне опиоидной терапии [7, 20, 21, 35 и др.].

Эти свойства кетамина в специальных дозах особенно важны при ампутации конечности, где ноцицептивная импульсация чрезмерна. В ранний послеоперационный период продолжали инфузию микродоз кетамина у перенесших ампутацию под общей анестезией и получающих системную опиоидную и неопиоидную послеоперационную анальгезию. После сочетанной анестезии, на фоне продленной ЭА кетамин в плановом порядке не использовали, рассматривая его как резервное средство в случае усиления боли (2 балла и выше) или появления сенсорного дискомфорта (см. табл.).

Трициклический антидепрессант amitриптилин включен нами в состав СЛП как известное средство лечения разных видов нейропатической боли. Свойства amitриптилина многообразны, но для лечения нейропатических болевых состояний главное значение имеет его способность блокировать каналы Na^+ , а также специфически ингибировать обратный захват норэпинефрина и серотонина из пресинаптических терминалей, что сопровождается активацией адрен- и серотонинергических структур ЦНС и приводит к нисходящему торможению болевой импульсации [22, 33]. Эти же механизмы определяют антидепрессивное действие amitриптилина.

Однако этому препарату присущи многие побочные эффекты: возможны гипотензия, тахикардия, аритмия и др., поэтому перед анестезией и операцией amitриптилин не назначали; терапию малыми дозами начинали с первых сут после операции, с последующим продолжением в течение 2 месяцев (см. табл.).

Материалы и методы

Выполнено пилотное проспективное контролируемое исследование по оценке эффективности разработанной технологии профилактики ФБС у 28 больных злокачественными опухолями конечностей (хондро-, нейрофибросаркома и др. ПА–ПБ стадий), перенесших ампутации/экзартикуляции, расширенные вычленения (межподвздошно-брюшное, межлопаточно-грудное) нижних (16) или верхних (12) конечностей. Возраст больных 48 ± 19 лет, мужчин 16, женщин 12. 15/28 больных перенесли предоперационную полихимио- или

химиолучевую терапию, которые сами по себе могут провоцировать нейропатию [36]. Категории физического статуса пациентов – ASA II–III с учетом сопутствующих заболеваний. 8/28 человек имели исходный умеренный болевой синдром, по поводу которого им сразу назначали терапию: трамадол до 300 мг/сут, прегабалин до 300 мг/сут, до полного устранения боли, которая относится к числу факторов, повышающих риск развития ФБС [26, 29].

При выборе метода анестезии учитывали зону предстоящей ампутации: верхняя (ВК) или нижняя (НК) конечность. При ампутации ВК (1-я группа) использовали ранее обоснованную нами мультимодальную общую анестезию – ОА (мидазолам 0,04 мг/кг×ч, пропофол 1 мг/кг×ч, фентанил 0,0025 мг/кг×ч, кетамин 0,7 мг/кг×ч, N_2O 50–66%) [10]. При ампутации НК (2-я группа) предпочитали сочетание эпидуральной анестезии (ЭА $L_{II}-L_{III}$, ропивакаин $65 \pm 10,8$ мг) с вышеуказанной ОА. При этом достоверно снижались по сравнению с 1-й группой дозы анальгетических компонентов (фентанил 0,0012 мг/кг×ч, кетамин $0,46 \pm 0,17$ мг/кг×ч, $p < 0,05$). Двум пациентам при ампутации НК в связи с ограничениями к ЭА проведена ОА. Каждая из групп включала 14 пациентов. Перед завершением операции всем больным осуществляли внутривенную инфузию парацетамола 1 г, введение трамадола 100 мг внутримышечно. Пересечение нервных стволов хирурги проводили без лигирования, после предварительной блокады смесью спирта 96° и прокаина/новокаина 1% в соотношении 1:10.

Методы контроля состояния больных на этапах исследования включают: комплексное периоперационное обследование, стандартный интра- и послеоперационный мониторинг жизненно важных функций, оценку динамики показателей АД, ЧСС, ЭКГ SpO_2 , кислотно-основного состояния и газообмена, Hb, Ht, биохимических и гемокоагуляционных показателей. Интенсивность боли оценивается по шкале вербальных оценок (ШВО) «0–4 балла» в покое и при движениях. Диагностика симптомов нейропатической (фантомной) боли проводится с использованием анкеты Pain Detect [18]. В ходе исследования регистрировали осложнения и исходы лечения. Плановое наблюдение за перенесшими ампутацию продолжали в течение 6 месяцев.

Для статистического анализа количественных показателей использована компьютерная программа Microsoft Office Excel 2003. Уровень значимости

различий статистических показателей (p) принимался равным 0,05.

Результаты

Операции во 2-й группе были более обширными и длительными ($4,8 \pm 1,48$ против $3,2 \pm 0,97$ ч, $p < 0,05$). Осложнений анестезии и операций не отмечено, в том числе при значительной кровопотере (максимально – 14 700 мл во время расширенного межподвздошно-брюшного вычленения). Кровопотерю во всех случаях адекватно компенсировали, без критических нарушений гемодинамики. В ранний послеоперационный период на фоне реализации технологии проведена оценка качества обезболивания и диагностика нейропатической симптоматики.

Послеоперационная САП является непосредственным продолжением пред- и интраоперационных защитных мероприятий и проводится под контролем боли по ШВО 0–4 и активном выявлении возможных симптомов ФБС с момента выхода пациента из состояния общей анестезии.

В обеих группах в плановом порядке с вечера операционных суток продолжали терапию аprotинином и антиконвульсантом, а также подключали антидепрессант в малой дозе. Помимо этой общей для обеих групп САП пациентам 2-й группы осуществляли продленную ЭА (ропивакаин 0,2% 12–16 мг/ч) с помощью микроинфузионной помпы (Vogt Medical Microinfusion Pump, Германия), которую после перевода больных из ОРИТ на 2-е сут продолжали в профильном отделении и завершали к 5–7-м сут после операции. Больным 1-й группы после ампутации в условиях общей анестезии при поступлении в ОРИТ устанавливали внутривенную инфузию микродоз кетамина ($0,05$ мг/кг×ч) шприцевым дозатором (Asena Alaris GS, Великобритания) и прекращали ее на 2-е–3-и сут при отсутствии болевых и сенсорных фантомных симптомов.

На фоне данной плановой профилактической терапии показанием к использованию неопиоидного анальгетика (НПВП или парацетамола) считали наличие слабой боли (1 балл ШВО), а опиоидного анальгетика тримеперидина – умеренной или сильной боли (2 балла и выше).

Анализ показал, что фантомная боль не возникала ни у одного пациента обеих групп как в ранний послеоперационный период, так и при последующем длительном наблюдении. Обычная ноцицептивная боль в культе

наблюдалась в первые дни после операции у больных обеих групп, особенно при движениях, перевязках, удалении дренажей и адекватно контролировалась вышеуказанными традиционными неопиоидными и опиоидными анальгетиками. Средняя интенсивность боли в культе составила $1,38 \pm 0,3$ балла в 1-й группе и $1,4 \pm 0,3$ балла во 2-й группе при минимальной потребности в тримеперидине (2 инъекции по 20 мг, вторая инъекция – преимущественно профилактически на ночь). К 7-м сут после операции тримеперидин не требовался, проводилась терапия НПВП (кетопрофен 200 мг/сут внутримышечно), по показаниям дополняемая трамаолом (1–2 инъекции по 100 мг/сут внутримышечно).

Таким образом САП позволила во всех случаях предотвратить классический ФБС, а также уменьшить обычную послеоперационную боль в культе и минимизировать опиоидную терапию.

Вместе с тем следует отметить, что сенсорные фантомные симптомы в стертой форме зарегистрированы в ранний послеоперационный период у всех пациентов, но были безболезненными и проявлялись чаще всего в виде «онемения пальцев» несуществующей конечности (10 в 1-й группе, 12 во 2-й группе) или ее неудобного положения: «сползает с кровати», «не могу разогнуть, согнуть» (3 в 1-й группе, 6 во 2-й группе). Эти симптомы не расценивались пациентами как значимые, не нарушали ночной сон и постепенно прекращались в течение 7–9 дней после операции. Количественные оценки данных сенсорных симптомов по анкете Pain Detect во всех случаях не превышали 10–12 баллов, не достигая диапазона «19–38», указывающего на вероятность нейропатического (фантомного) болевого синдрома. Все пациенты были удовлетворены достигнутыми результатами и, будучи инструктированными о возможном развитии отсроченного ФБС, соблюдали рекомендованную схему самостоятельной продленной САП после выписки из стационара. Больных предупреждали о необходимости немедленной связи по телефону с лечащим врачом в случае появления болевых или необычных сенсорных фантомных симптомов, но таких случаев не было. Исследователи активно связывались с больными на этапах: 1–2 мес, 3–5 мес и 6 мес после операции и констатировали отсутствие проявлений ФБС.

На этапе завершения анализа сроки наблюдения за больными обеих групп зависели от давности выполненных им ампутаций и от течения

онкологического процесса после проведенного лечения. Максимальный срок наблюдения составил 4 года и 2 месяца, минимальный 7–8 недель. 5/28 больных умерли от прогрессирования заболевания, 23 человека живы и не имеют никаких проявлений ФБС; 3 из них используют протезы нижней конечности.

По окончании данного пилотного исследования использование технологии продолжено в рутинном порядке и вошло в практику работы отделений анестезиологии-реанимации и онкологической ортопедии. На этапе представления этой статьи общее число перенесших ампутации с использованием описанной технологии составило 47 человек с тем же положительным результатом, без неудач. В качестве антиконвульсанта у большинства больных (31/47) использован оригинальный препарат последнего поколения – прегабалин (лирика).

Заключение

Разработанная технология предотвращает развитие острого и отсроченного постампутационного ФБС независимо от используемого метода анестезии/анальгезии (системная или ее сочетание с продленной эпидуральной блокадой). Положительный клинический опыт использования технологии получен при ампутациях по онкологическим показаниям, т. е. у категории пациентов повышенного риска ФБС.

Такой результат достигнут впервые за счет целенаправленного пред-, интра- и послеоперационного использования комплекса специальных фармакологических агентов, каждый из которых подавляет конкретный периферический или центральный механизм формирования ФБС, опережая и предупреждая связанные с травмой и деафферентацией патологические процессы в ноцицептивной системе на всех ее

уровнях. Комплексная технология предусматривает весьма умеренные дозы всех компонентов СЛП, включая наиболее дорогостоящий из них – антиконвульсант. Дозы последнего на этапах реализации технологии в несколько раз ниже рекомендуемых инструкцией для лечения разных видов нейропатической боли, а также приводимых в литературе при лечении ФБС и не дающих существенного эффекта. Отсутствие необходимости в использовании более высоких доз антиконвульсанта как специального антинейропатического средства связываем с превентивным использованием в составе технологии других важных компонентов СЛП: ингибиторов синтеза периферических медиаторов боли (глюкокортикостероида и ингибитора протеолиза), предотвращающих чрезмерную активацию ноцицепторов, периферическую сенситизацию и афферентную импульсацию, а также антагониста NMDA-рецепторов, препятствующего центральной сенситизации и гиперальгезии. Роль антидепрессанта в минимальной дозе представляется менее значимой, вспомогательной.

Новизна собственной технологии предотвращения ФБС подтверждена патентом на изобретение [11].

Технология имеет медицинскую, социальную и экономическую значимость. Она может быть использована при ампутациях конечностей по любым показаниям (при травмах, ранениях, онкологических заболеваниях, сосудистых поражениях). По данным проведенных расчетов, технология экономически целесообразна, что определяется ее невысокой стоимостью, а также улучшением качества жизни и реабилитации инвалидов, с возможностью их возврата к социально полезной деятельности; уменьшением многолетних расходов государства на оказание им медицинской и социальной помощи.

Литература

1. Гнездилов А. В. Диагностика и лечение фантомного и вертеброгенного болевых синдромов. Дис. д-ра. мед. наук. М., 1999.
2. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: БОРГЕС; 2007: 69–77.
3. Дексаметазон. Реестр лекарственных средств России. М.: „РАС-2006“; 247–248.
4. Игонькина С. И. Патологические механизмы и коррекция центральной нейропатической боли (экспериментальное исследование). Дис. д-ра мед. наук. М.; 2009.
5. Овечкин А. М. Профилактика послеоперационного болевого синдрома. Патогенетические основы и клиническое применение. Дис. д-ра. мед. наук. М.; 2000.
6. Овечкин А. М. Габапентин: есть ли место антиконвульсантам в схемах лечения острой послеоперационной боли? (аналитический обзор). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2010; IV(2): 5–12.
7. Осипова Н. А. Проблемы толерантности и зависимости при клиническом применении опиатов и опиоидов. Анестезиол. и реаниматол. 1996; 4: 17–21.

8. *Осипова Н. А., Петрова В. В., Абузарова Г. Р. и др.* Перспективы профилактики послеоперационного нейропатического болевого синдрома у онкологических больных. *Анестезиол. и реаниматол.* 2005; 5: 30–33.
9. *Осипова Н. А., Свиридов С. В.* Обоснование применения ингибиторов простагландино- и кининогенеза в системе общей анестезии и послеоперационного обезболивания. *Анестезиол. и реаниматол.* 1992; 2: 3–9.
10. *Осипова Н. А., Тепляков В. В., Собченко Л. А., Крайник В. М. и др.* Проблемы анестезиологического обеспечения онкологических ортопедических вмешательств. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2009; III (1): 15–24.
11. *Осипова Н. А., Тепляков В. В., Собченко Л. А., Петрова В. В.* «Способ предотвращения фантомного болевого синдрома после ампутации конечностей» № 2446795 от 10.04.2012 (приоритет от 31.03.2011).
12. *Свиридов С. В.* Специальные неопиатные компоненты общего обезболивания при обширных абдоминальных операциях в онкологии. Дис. канд. мед. наук. М.; 1992.
13. Фантом ампутированных. Большая медицинская энциклопедия. М.: Изд-во «Советская энциклопедия»: 1985; 551–554.
14. *Cohen S.* Postamputation pain. *Pain Practice.* 2009; 9 (1): 14–15.
15. *Cohen S. P., Christo P. J., Moroz L.* Pain management in trauma patients. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 83: 142–161.
16. *Devor M.* Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *Journ. of Pain.* 2006; 7 (1). Suppl. 1: 3–12.
17. *Dickenson A. H., Bee L. A., Jensen T. S.* Management of neuropathic pain. Neurobiological mechanisms of neuropathic pain and its treatment. *Pain 2008 – an Updated Review.* IASP Press. Seattle. 2008: 277–286.
18. *Freyenhagen R., Tötte T. R., Gockel U., Baron R.* Pain Detect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components with back pain. *Curr. Res. Opin.* 2006; 22: 1911–1920.
19. *Halbert J., Crotty M., Cameron I. D.* Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J. Pain* 2002; 18: 84–92.
20. *Hockind G., Visser E., Schug S., Cousins M.* Ketamine: does life begin et 40? *Pain: Clinical Updates.* 2007; 15(3): 1–6.
21. *Mao J.* Opioid-induced analgesia. *Pain: Clinical Updates.* IASP 2008; 16 (20): 1–4.
22. *Jensen T. S.* Management of neuropathic pain. *Pain 2008 – an Updated Review.* Eds. Castro-Lopes J., Raja S. Schmelz M. IASP Press. Seattle. 2008; 287–295.
23. *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; 153–158.
24. *Kinney M., Matilla C., Carns P., Passe M et al.* Preoperative gabapentin for acute postthoracotomy analgesia: a randomized, double-blinded, active placebo-controlled study. *Pain Practice.* 2012; 12(3): 175–183.
25. *Lambert A.W., Dashfield A. K., Cosgrove C.* Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Reg. Anesth. Pain Med.* 2001; 26: 316–121.
26. *Melzack R.* Phantom limb pain and the body self matrix. *Pain Practice.* Book of Abstracts 3 rd Congress World Institute of Pain. Barcelona, Sept. 2004; 104–107
27. *Probstner D., Thuler L.C.S., Ishikawa N.M., Alevarenga R.M.P.* Phantom limb phenomena in cancer amputees. *Pain Practice* 2010; 10 (3): 249–256.
28. *Rasmussen S., Kehlet H.* Management of nerves during leg amputation – a neglected area in our understanding of the pathogenesis of phantom limb pain. *Asta Anesthesiology.* Scand. 2007; 51: 1115–1116.
29. *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; 159–169.
30. *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 Journ. of Pain.* 2006; 22: 353–358.
31. *Rittner H. L., Stein Ch.* Neuroimmune interactions in inflammatory pain. In: *Euroanaesthesia 2005.* Vienna. Austria. Refresher Course Lectures. ESA. 2005; 275–278.
32. *Schug St. A., Pogatzki – Zahn E. M.* Chronic pain after surgery or injury. *Pain Clinical Updates.* IASP. 2011 XIX; Issue 1: 1–5.
33. *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; 217–223.
34. *Sommer C., Sorkin L., Kress M.* Cytokine-induced pain: from molecular mechanisms to human pain state. *Proceedings 11 th World Congress on Pain.* Sydney. 2005. IASP Press. Seattle. 2005; 131–145.
35. *South S. M., Smith M. T.* Analgesic tolerance to opioids. *Pain: Clinical Updates.* IASP. 2001; 9(5): 1–4.
36. *Vadalouca A., Raptis E., Moka E., Zis P. et al.* Pharmacological treatment of neuropathic cancer pain: a comprehensive review of the current literature. *Pain Practice.* 2012; 12(3): 219–251.
37. *Watkins L. R., Maier S. F.* Neuropathic pain: the immune connection. *Pain. Clinical Updates.* March. 2004; XII (1): 1–4.
38. *Wolff A., Vanduynhoven E., van Kleef M., Huygen F. et al.* Phantom pain. *Pain Practice.* 2011; 11(4): 403–413.
39. *Yacksh T. L.* Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *Journ. of Pain.* 2006; 7 (1s): Suppl 1: 13–30.