ФАНТОМНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ТАКТИКА ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ

Н.А. Осипова
реализовано при участии Собченко Л.А., Теплякова В.В., Петровой В.В.

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена

Частота постампутационного фантомного болевого синдрома (ФБС) у разных категорий пациентов

- При травме, ранениях, ишемии конечности: 30-80%
- При злокачественных опухолях:
  - Фантомные сенсорные расстройства>90%
  - Фантомная боль > 45%
  - Боль в культе > 30%

Probstner D. et al. Pain Practice 2010; 10(3): 249-256,
Schug S.A., Pogatzki-Zahn E.M. Pain Clin. Updates (IASP) 2011 XIX (1): 1-5
Chamessian A,Van de Ven T,Bushheit T,Hsia H. et al. Pain 2017 158 (1): 68-74

Традиционные средства анестезии в хирургии

Общие анестетики → **Внутривенные**, **Ингаляционные**

Опиоид → **Фентанил и другие**

Местный анестетик (аппликация) → **Поверхностная**, **Инфильтрационная**, **Проводниковая**, **Спинальная**, **Эпидуральная**, **Паравертебральная**

В разных сочетаниях не предотвращают ФБС

Местные процессы при травме тканей

Каскадная продукция медиаторов боли и воспаления
TNFα, IL-1, IL-6, PGE_2, BK, SP и др.

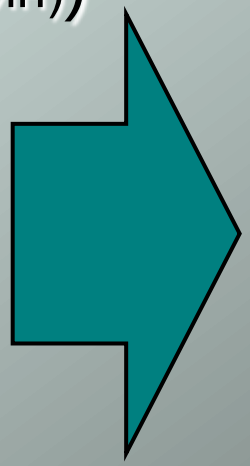
Местная воспалительная реакция тканей, отек, нарушение микроциркуляции, нейрогенное воспаление ноцицепторов

Поступление в кровь факторов воспаления и деструкции тканей. Системная воспалительная реакция

Недооцениваются сторонниками традиционных методов общей и сочетанной АЗ

Средства, используемые для профилактики и лечения ФБС

Антиконвульсанты (Габапентин, Прегабалин))
Антидепрессанты (амитриптилин и др.)
Опиоидные анальгетики
Бензодиазепины
Разные неопиоидные анальгетики
Регионарные блокады



В разных сочетаниях и дозах

Не гарантируют от персистирования, катастрофизации боли и рецидивов ФБС

Chamessian A. et al. PAIN 2017- Vol 158 – Iss.1 – p 68-74

Предпосылки эффективной профилактики и лечения ФБС

связаны с использованием достижений фундаментальных наук в исследовании процессов, обусловленных травмой тканей, «запускающей» молекулярно-генетические и нейротрансмиттерные механизмы боли на всех уровнях ноцицептивной нервной системы

Механизмы развития ФБС

Пересечение всех тканей и нервов конечности при ампутации – **Деафферентация**

Местная иммунная реакция. Активация протеаз.
Индукция проалгетических и воспалительных цитокинов: TNFα, IL-1, IL-6, и медиаторов PGE_2, BK, SP, NA и др.

Нейрогенное воспаление, ишемия, перевозбуждение болевых и вовлечение неболевых нейронов.
Периферическая сенситизация и гипералгезия.
Чрезмерная афферентная болевая импульсация.

Активация спинальных болевых трансмиттеров и рецепторов NMDA, PGE_2
Центральная сенситизация и гипералгезия

Реорганизация проекционной зоны коры ГМ при деафферентации. **Очаг «болевой памяти»**

Истощение тормозных (ГАМК) механизмов

Цель исследования

Научно обосновать, разработать и внедрить технологию предотвращения ФБС при показаниях к ампутации/экзартикуляции нижней/верхней конечности у пациентов со злокачественными опухолями костей и/или мягких тканей

Основные принципы полноценной анестезиологической защиты (АЗ)

- Превентивность (с опережением травмы и боли)
- Мультимодальность (торможение ноцицепции на всех уровнях)
- Непрерывающийся характер
- Дифференцированный выбор компонентов АЗ
- Совместимость, оптимальное взаимодействие и соотношение доз компонентов АЗ.

Осипова Н.А., Петрова В.В. «БОЛЬ В ХИРУРГИИ. СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ЗАЩИТЫ» М. МИА. 2013.

Комплекс средств специальной патогенетической профилактики ФБС

- ***Антиконвульсант*** (Прегабалин)
  - ✓ блокирует каналы Ca^{++}, повышает уровень ГАМК, снижает возбудимость нейронов
- ***Глюкокортикоид*** (Дексаметазон)
  - ✓ тормозит каскад цитокинов и синтез PGE_2
- ***Ингибитор протеаз*** (Апротинин)
  - ✓ уменьшает протеолиз, боль, отек, воспаление тканей
- ***Антагонист рецепторов NMDA*** (Кетамин)
  - ✓ предотвращает центральную сенситизацию и гипералгезию
- ***Антидепрессант*** (Амитриптилин)
  - ✓ активирует центральные адрен- и серотонинергические механизмы торможения боли, блокирует каналы Na^{+}

Проспективное поисковое исследование по профилактике ФБС при ампутации/экзартикуляции конечности (n=47)

Нижняя - **26** Верхняя – **21**

Соматический статус пациентов: ASA – II-III

Полихимиотерапия, лучевая терапия – **53.6%**

Исходный болевой синдром – **28,5 %**

Устранен до операции у всех пациентов:

-- **прегабалин** - **193 37,1 мг/сут**

-- **в сочетании с трамадолом** - **216 68,7 мг/сут**

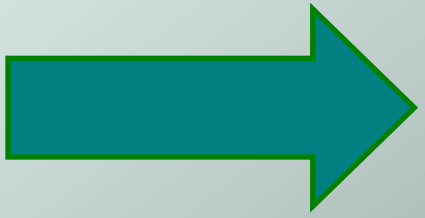
Схемы общей (ОА) и сочетанной (ЭА+ОА) мультимодальной анестезии

Средства анестезии	Метод 1 ОА (n=24)	Метод 2 ЭА+ОА(n=23)
	Дозы мг/кг·ч	
Ропивакаин 0,75% (мг) эпидурально	–	65,01 10,8
Мидазолам в/в	0,039 0,008	0,037 0,01
Кетамин в/в	0,7 0,18	0,46 0,17*
Фентанил в/в	0,0025 0,0006	0,0012 0,0004*
Пропофол в/в	1,14 0,41(n=12)	0,8 0,2 (n=8)
Закись азота	50-66%	50-66%
Апротинин 10 000(КИЕ)	53 000 32 000	58 000 33 000

*p<0,05 при сравнении между группами

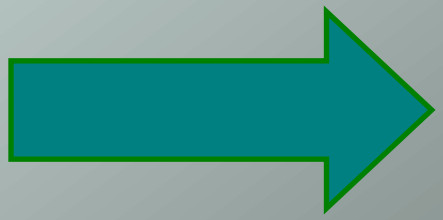
ОБЩИЕ АНЕСТЕТИКИ

- Пропофол
- Бензодиазепины
- Закись азота
- Кетамин



- Антиноцицептивное действие разного генеза

- Ингаляционные анестетики



- Постнаркозный проноцицептивный (брадикинин-индуцированный) эффект

Кетамин - важный компонент анестезиологической защиты

0,5-0,7 мг/кг*ч при ОА на основе фентанила

- Оказывает антиноцицептивное действие (антагонист NMDA- рецепторов)
- Повышает анальгетический эффект опиоида
- Препятствует центральной сенситизации
- Предотвращает неэффективность опиоидов
- Стабилизирует анестезию без побочных эффектов в указанных дозах
- Эффективен при не купируемой опиоидами послеоперационной боли в дозе 0,02 - 0,05 мг/кг*ч

Осипова Н.А., 1996; Vinik H, Kissin J., 1998; Koppert W., 2007 и др.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Мониторинг показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЭКГ, SpO_2)
- Динамика показателей газообмена и КОС, Hb, Ht, глюкозы,K^+ Na^+ плазмы крови
- Периоперационная оценка боли: ШВО 0-4
- Диагностика ФБС: анкета PAIN detect для выявления симптомов нейропатической боли

Динамическое наблюдение в течение 6-48 месяцев

Специальная лекарственная профилактика (СЛП) ФБС

ЭТАПЫ	ПРЕПАРАТЫ, СРЕДНИЕ ДОЗЫ				
	антиконвульсант	антидепрессант	глюкокортикоид	антикининоген	кетамин
3-5 дней до операции	Габапентин 900 мг/сут или Прегабалин 150 мг/сут	-	-	-	-
премедикация	Габапентин 300 мг или Прегабалин 75 мг	-	Дексаметазон 8 мг	-	-
вводный наркоз	-	-	-	Апротинин 20000 КИЕ	0,7 мг/кг
анестезия и операция	-		-	Апротинин 60000 КИЕ (суммарно)	0,5-0,7 мг/кг*ч
1-7 сутки п/о	Габапентин 900 мг/с или Прегабалин 225 мг/с	Амитриптилин 25 мг/сут	-	Апротинин 30000 КИЕ/сут (2-3 сут п/о)	0,05-0,1мг/кг*ч * (2-3 сут п/о)
1-2 мес п/о	Габапентин 900 мг/с или Прегабалин 150 мг/с	Амитриптилин 12,5мг/сут	-	-	-
3-5 мес п/о	Габапентин 600 мг/с или Прегабалин 150	-	-	-	-

Алгоритм реализации специальной лекарственной профилактики ФБС

Признак/Этап	Тактика СЛП и анестезии	
Исходный болевой синдром	нет	СЛП по схеме за 3-5 дней и в день ампутации
	есть	То же, но только после устранения БС
Конечность, подлежащая ампутации	верхняя	Мультимодальная общая анестезия (метод 1)
	нижняя	Сочетанная ЭА + ОА (метод 2), при противопоказаниях – метод 1
Ранний п/о период	после анестезии по методу 1	Схема СЛП включает ингибитор протеаз, антиконвульсант, антидепрессант, кетамин + анальгетики
	после анестезии по методу 2	СЛП без кетамина + анальгетики
Продленная поэтапная СЛП	все пациенты	Антиконвульсант и антидепрессант по схеме.

Результаты периоперационной СЛП (n = 47)

1- 7 сутки п/о		
Боль в культе (соматическая)	1,4	0,35 балла (ШВО)
Фантомная боль	нет	
1– 9 сутки п/о		
Неболезненные сенсорные ощущения в проекции ампутированной конечности:		
«Онемение» пальцев	78,5%	
Позиционный дискомфорт	21,4%	
Парестезии	28,6%	
“Pain detect” – тест отрицательный	(1,5 балла)	
К 10 суткам – прекращение симптомов		
Без дальнейших проявлений (12-48 мес.)		

Заключение

- Разработанная технология поэтапной СЛП полностью предотвращает постампутационный ФБС (Патент РФ на изобретение № 2446795 10.04.2012. Приоритет 31.03.2011)
- Результат достигнут впервые в мире с помощью специального лекарственного комплекса, блокирующего периферические и центральные механизмы ФБС
- Реализация технологии актуальна не только в онкологии, но и у других категорий больных при плановой ампутации конечности
- Внедрение технологии в практику имеет большое значение для физической, социальной, психологической реабилитации инвалидов; позволяет многократно уменьшить расходы государства на их медицинское и социальное обслуживание


СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !