



Оригінальне дослідження - СМЕ

Рекомендації щодо лікування фантомного болю в кінцівках у людей з ампутаціями: Делфі-метод на основі консенсусу

Катело Лімакатсо, магістр, Ромі Паркер, доктор філософії

Резюме

Історія питання: Спочатку треба трохи зануритись в історію цієї проблематики, щоб зрозуміти, наскільки важливе її вирішення в умовах сьогодення. Фантомний біль у кінцівках (скорочено - ФБК) - дуже поширене явище у людей, яким була зроблена ампутація, і часто супроводжується значними стражданнями, адже людина, навіть вже не маючи кінцівки, її відчуває, як повноцінний орган, що постійно болить. Сучасні дані систематичних оглядів свідчать про те, що раніше рекомендовані методи лікування сьогодні вже не є актуальними, і не більш ефективні, ніж плацебо - тобто психологічний самообман для зменшення ФБК. Враховуючи складність проведення мета-аналізу нефармакологічних методів лікування, та недостатню доказовість фармакологічних методів лікування ФБК, сьогодні вкрай необхідно досягти консенсусу щодо лікування ФБК першої лінії, простіше кажучи, дійти до взаємної згоди у використанні альтернативних методів.

Мета: Отже, метою цього дослідження було досягнення експертного консенсусу та розробка рекомендацій щодо ефективного лікування ФБК у людей з ампутаціями кінцівок.

Метод дослідження. Під час цієї роботи було повноцінно застосовано так званий «триетапний метод Делфі».

Умови: Дослідження проводилося за допомогою електронної пошти та онлайн-інструменту «Google опитування», як основних сучасних методів комунікації та забезпечення зворотного зв'язку. У дослідженні взяли участь 27 практикуючих лікарів та дослідників з різних галузей охорони здоров'я, які є визнаними експертами в області ФБК. Дані були зібрані за допомогою трьох послідовних етапів анонімних онлайн-опитувань, в яких експерти пропонували та ранжували методи лікування ФБК. При цьому було досягнуто консенсусу щодо окремих методів лікування, які підтримали 50 або більше експертів.

Результати: На початку дослідження було запропоновано тридцять сім методів лікування ФБК. Експерти дійшли згоди щодо семи методів лікування, які вважалися ефективними для лікування ФБК, й визнали непридатними два методи, які вважалися неефективними. Більшість експертів схвалили такі методи, як «градація рухових образів», «дзеркальна терапія», «амітриптилін», «тренування сенсорної дискримінації» та «використання функціонального протеза», завдяки наявним науковим доказам та їхньої ефективності у клінічній практиці. Що стосується «когнітивно-поведінкової терапії» та «тренінгу віртуальної реальності», то вони також були схвалені більшістю експертів, незважаючи на те, що цим методам бракувало наукових доказів, які б підтверджували їхній рейтинг. А ось «циталопрам» та «імпульсна радіочастотна терапія дорсального корінцевого ганглія» однозначно були відхилені через відсутність відповідних наукових доказів

Висновок: Результати цього дослідження є дуже вагомими в вирішенні проблематики фантомних болів. Вони доказово свідчать про те, що немедикаментозні методи, схвалені в цьому дослідженні, можуть відігравати важливу роль у ліванні ФБК, та якісно допомогти людям, які страждають від фантомних болів після ампутації кінцівок.

Вступ

Фантомний біль у кінцівці (ФБК) - біль, що відчувається у відсутній частині ампутованої кінцівки, - є поширеним явищем.^{1,2} Нещодавно проведені систематичний огляд та мета-аналіз наочно підтверджують факт - на ФБК страждають приблизно 64 (95 Cl., 60.01-68.05) людини з ампутаціями, що робить його найпоширенішим хронічним

страждають приблизно 64 (95 Cl., 60.01-68.05) людини з ампутаціями, що робить його найпоширенішим хронічним больовим станом у людей з ампутаціями кінцівок. Фантомний біль у кінцівці асоціюється з особистими стражданнями, перешкодою для повсякденної активності, втратою працездатності та зниженням, пов'язаною зі станом здоров'я, якості життя.^{4,5}

Попередні дослідження доводили, що ФБК зумовлений,

насамперед, ектопічними імпульсними розрядами від неврони, розташовані в культурі, тобто - периферичними механізмами.^{6,7} Однак є повідомлення про персистуючий ФБК, незважаючи при цьому на те, що неврома була знеболена.⁸ Крім того, повідомлялося також про ФБК у спадкових ампутантів, які, зазвичай, не мають жодних пошкоджень нервів, і в яких розвиток неврони є мало ймовірним.⁹ Отже, ці дані свідчать про те, що периферичні механізми самі по собі не є достатніми для пояснення виникнення ФБК. З іншого боку, нещодавні дослідження функціональної магнітно-резонансної томографії показують, що ФБК може підтримуватися дезадаптивною реорганізацією в соматосенсорних і моторних ділянках мозку.¹⁰⁻¹² Тобто ці дослідження припускають, що лікування, спрямоване безпосередньо на усунення дезадаптивної реорганізації в мозку, може забезпечити полегшення болю.

В Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду (МКХ-11) ФБК класифікується, як невропатичний больовий розлад, а його фармакологічне лікування базується на загальноприйнятих рекомендаціях щодо синдромів невропатичного болю.^{13,14} Принципи Національного інституту здоров'я та досконалості медичної допомоги щодо невропатичного болю були розроблені з конкретною метою - приведення оцінки та лікування невропатичних больових станів у відповідність до оптимально наявних доказів, а також безпосередньо для покращення якості та адекватності медичної допомоги.¹⁵ Однак сучасні дані систематичних оглядів свідчать, що три рекомендовані фармакологічні методи лікування (амітриптилін, дулоксетин і прегабалін) не більш ефективні, ніж плацебо, для зменшення ФБК.¹⁶ Недостатня ефективність цих методів лікування може бути пов'язана з тим, що вони не спрямовані на дезадаптивну реорганізацію кори головного мозку, яка, що було доведено в ході досліджень, тісно пов'язана з підтриманням ФБК.^{10-12,17-19}

За останнє десятиліття було проведено лише кілька досліджень, які оцінювали ефективність нефармакологічних методів лікування для зниження ФБК. Однак, навіть перші дані є багатообіцяючими для таких методів лікування, як градація рухових образів (ГРО) і дзеркальна терапія.^{20,21} Враховуючи складність проведення мета-аналізу немедикаментозних та інтервенційних методів лікування ФБК (через відмінності в методології дослідження, характеристиках вибірки, протоколах лікування і рівнях ризику упередженості), а також слабкі докази щодо фармакологічних методів лікування ФБК, постала необхідність в досягненні консенсусу, тобто єдності поглядів та думок, щодо лікування ФБК першої лінії з використанням альтернативних методів.

Мета

Отже, мета нашого дослідження - досягти експертного консенсусу в цьому питанні та розробити сучасні рекомендації щодо ефективного лікування.

Методи

Це дослідження проводилося відповідно до етичних принципів досліджень на людях, викладених у Гельсінській декларації.²²

Схема проведення дослідження

Для визначення рекомендованих експертами методів

лікування для зниження ФБК у людей з ампутаціями кінцівок було проведено експертно-консенсусне дослідження Дельфі з використанням трьох послідовних етапів анонімного онлайн-анкетування. Треба додати, що метод Дельфі застосовується тоді, коли є обмежена кількість доказів з певної теми, яка представляє інтерес, дозволяючи отримати рекомендації на основі колективних суджень експертів.²³

Умови дослідження

Дослідження проводилося онлайн, з використанням електронної пошти та інструменту «Google опиту» (<https://www.google.com/forms>), як основних методів дистанційної комунікації та надання зворотного зв'язку.

Учасники

В цьому дослідженні ми орієнтувалися на практикуючих лікарів і дослідників із розвинених країн та з країн, що розвиваються, як експертами з ФБК та представляють різні медичні дисципліни, такі як фізіотерапія, психологія, ерготерапія, хіропрактика, медсестринство і медицина (наприклад, лікарі загальної практики та анестезіологи). Ці дисципліни безпосередньо задіяні в управлінні болем після ампутацій, тому ми вважаємо, що вони могли б отримати користь та набути необхідний досвід від клінічних настанов і рекомендацій.²⁴ експертів було визначено шляхом скринінгу авторів опублікованих статей про ФБК і запиту експертних рекомендацій щодо лідерів у галузі досліджень і клінічної практики ФБК. Треба сказати, що наразі не існує стандартизованих критеріїв для визначення поняття «експерт» в дослідженнях Дельфі.²³ Однак стаж клінічного досвіду та кількість наукових публікацій зазвичай використовуються, як проксі-критерії для визначення рівня компетентності учасників.²⁵ Тож, експерти вважалися придатними для включення в це дослідження, якщо їм було не менше 18 років на момент набору, і вони могли вільно спілкуватися англійською мовою. Дослідники відбиралися, якщо вони були першими авторами щонайменше однієї публікації, або співавторами щонайменше двох публікацій на тему ФБК. Практикуючі лікарі включалися в дослідження, якщо лікували понад 100 пацієнтів, які страждають на ФБК, або мали клінічний досвід лікування ФБК щонайменше протягом 2 років. Для кожної з підгруп був потрібен лише один перелік критеріїв, оскільки ми мали намір включити як дослідників, так і клініцистів з різних медичних дисциплін.

Визначення об'єму вибірки

Наразі не існує керівних принципів або рекомендацій щодо належного об'єму вибірки для досліджень експертного консенсусу за методом Дельфі. Також не має й стандартизованого визначення малого або великого об'єму вибірки.²⁶ Однак встановлено, що мінімальний об'єм вибірки в 10 експертів, які представляють щонайменше три дисципліни, є достатнім для достовірності змісту.²⁷ З огляду на це, ми сформували цілеспрямовану вибірку з 50 експертів з подальшою метою отримання мінімальної вибірки з 20 експертів (які представляли щонайменше три дисципліни) наприкінці дослідження. Такий об'єм вибірки був обраний для того, щоб забезпечити справедливе представництво різних медичних дисциплін у цьому дослідженні і, як наслідок, отримати повний спектр поглядів на цю тему.^{28,29}

Підбір експертів

Відібраним експертам (n = 63) було надіслано електронною поштою запрошення з описом деталей дослідження та критеріїв відбору. Експерти, які відповідали критеріям відбору та погодилися взяти участь у дослідженні, отримали електронне посилання на опитування, де вони пройшли перший етап Дельфі. На додаток до методу цілеспрямованої вибірки, ми використовували так званий метод «снігової кулі», коли експертам, які були спочатку, набрані дослідником, пропонувалося запросити зі свого професійного середовища інших експертів, щ цьому дослідженні.³⁰ Метод «снігової кулі» добре підходить для пошуку додаткових експертів, які можуть бути невідомі досліднику.³¹ Крім того, вважається, що такий підхід до відбору сприяє утриманню експертів у групі, таким чином обмежуючи кількість учасників, які зазнали невдачі під час подальшого спостереження.³²

Інструменти

Для оцінки експертами тверджень, наданих в рамках Дельфійського опитування, ми використовували 5-бальну шкалу Лайкерта в діапазоні від 1 до 5 (1 = повністю згоден; 2 = згоден; 3 = утримуюся; 4 = не згоден; 5 = категорично не згоден), щоб експерти могли визначити свою оцінку тверджень, наданих під час другого та третього етапів методу Дельфі.³³ Ця шкала є ефективним інструментом для оцінки експертів та простою у використанні і була перевірена для полегшення оцінювання експертами пунктів у дослідженнях.^{24,34}

Збір даних

Тепер перейдемо безпосередньо до самого дослідження. Під час першого етапу кожному експерту було надіслано електронного листа з проханням запропонувати всі ефективні методи лікування для зниження ФБК (Табл. 1). Відповіді на 1-е запитання були використані для розробки стандартизованої анкети (з переліком усіх запропонованих методів лікування), яка лягла в основу другого етапу Дельфі. Під час другого етапу експертів попросили оцінити (за шкалою Лайкерта), наскільки кожен із запропонованих методів лікування є ефективним для зниження ФБК. Зі свого боку ми сформулювали низку обґрунтувань для схвалення

або відхилення кожного методу лікування, з яких експертів попросили вибрати лише те обґрунтування, яке найкраще відображає його точку зору (Табл. 1). Методи лікування, які експерти вважали ефективними на 50 або більше відсотків, були перенесені у фінальний етап, а решта були виключені. У фінальному етапі експертам було надіслано резюме всіх відповідей та перелік схвалених методів лікування. Їх попросили переглянути свої відповіді, але вже з урахуванням думки групи, після чого було прийнято остаточне рішення про схвалені методи лікування ФБК.

Аналіз даних

Для зручності всі дані були закодовані і введені в таблицю Excel для аналізу.³⁵ Числові демографічні дані були проаналізовані шляхом обчислення медіани і діапазонів. Підкреслимо, що ми обрали цей метод аналізу через його невеликий розмір вибірки дослідження.³⁶ Рівень згоди щодо кожного методу лікування був виражений у відсотках. Консенсус щодо кожного методу лікування був досягнутий, коли не менше 50% очікуваних результатів були погоджені.³⁷ Рівень консенсусу був представлений градацією з трьох пунктів, а саме: низький ($\geq 50\%$ - 60%), помірний (>60% - 70%) і високий (>70%).³⁸ Решта даних були синтезовані описово.

Результати

Всього у дослідженні взяли участь 27 експертів (відсоток респондентів 43%), з яких 20 (74%) пройшли до фінального етапу. Лише двоє експертів-учасників були відібрані методом «снігової кулі». Експерти, які завершили дослідження, були анестезіологами (n = 3), фізіотерапевтами (n = 3), психологами (n = 2), неврологами (n = 2), фізичними терапевтами (n = 8), медсестрами (n = 1) та ерготерапевтами (n = 1). З них 15 назвали себе клініцистами-дослідниками, троє - дослідниками в режимі повного дня, а двоє - лікарями на повну ставку. Дослідники, які працювали на повну ставку, мали медіану - 8 (діапазон: 2-6) років дослідницького досвіду в галузі ФБК. Практикуючі лікарі, які працювали на повну ставку, мали медіану - 2 (діапазон: 2-2) роки клінічного досвіду. Клініцисти-дослідники мали медіану - 8 (діапазон: 2-8) років клінічного досвіду роботи з ФБК та 8 (діапазон: 2-8) років дослідницького досвіду. Країни, в яких перебували експерти під час збору даних, представлені на Малюнку 1.

Таблиця 1.
Питання та інструкції, надіслані учасникам для кожного етапу дослідження Дельфі.

Перший етап

1. Які методи лікування ФБК у людей з ампутаціями кінцівок ви б запропонували?

Другий етап

1. Чи вважаєте ви, що ці підходи до лікування є ефективними для зменшення ФБК у людей з ампутаціями кінцівок? Будь ласка, вкажіть свою відповідь, обравши одну цифру за шкалою від 1 до 5.

1 = Цілком згоден 2 = Згоден 3 = Утримуюся 4 = Не згоден 5 = Цілком не згоден

2. Будь ласка, оберіть із запропонованого списку аргументацію, яка найкраще відображає Вашу точку зору щодо схвалення або відхилення кожного методу лікування.

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Існують деякі наукові докази, що підтверджують ефективність лікування | Лікування ефективне в клінічній практиці | Існують деякі наукові докази, що підтверджують ефективність лікування, і лікування є ефективним у клінічній практиці | Бракує наукових доказів, які б підтверджували ефективність лікування | Лікування неефективне в клінічній практиці |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|

Етап третій

1. Пропонуємо вашій увазі результати другого етапу Дельфі. Враховуючи думку групи, будь ласка, перегляньте (за необхідності) свої результати другого етапу.

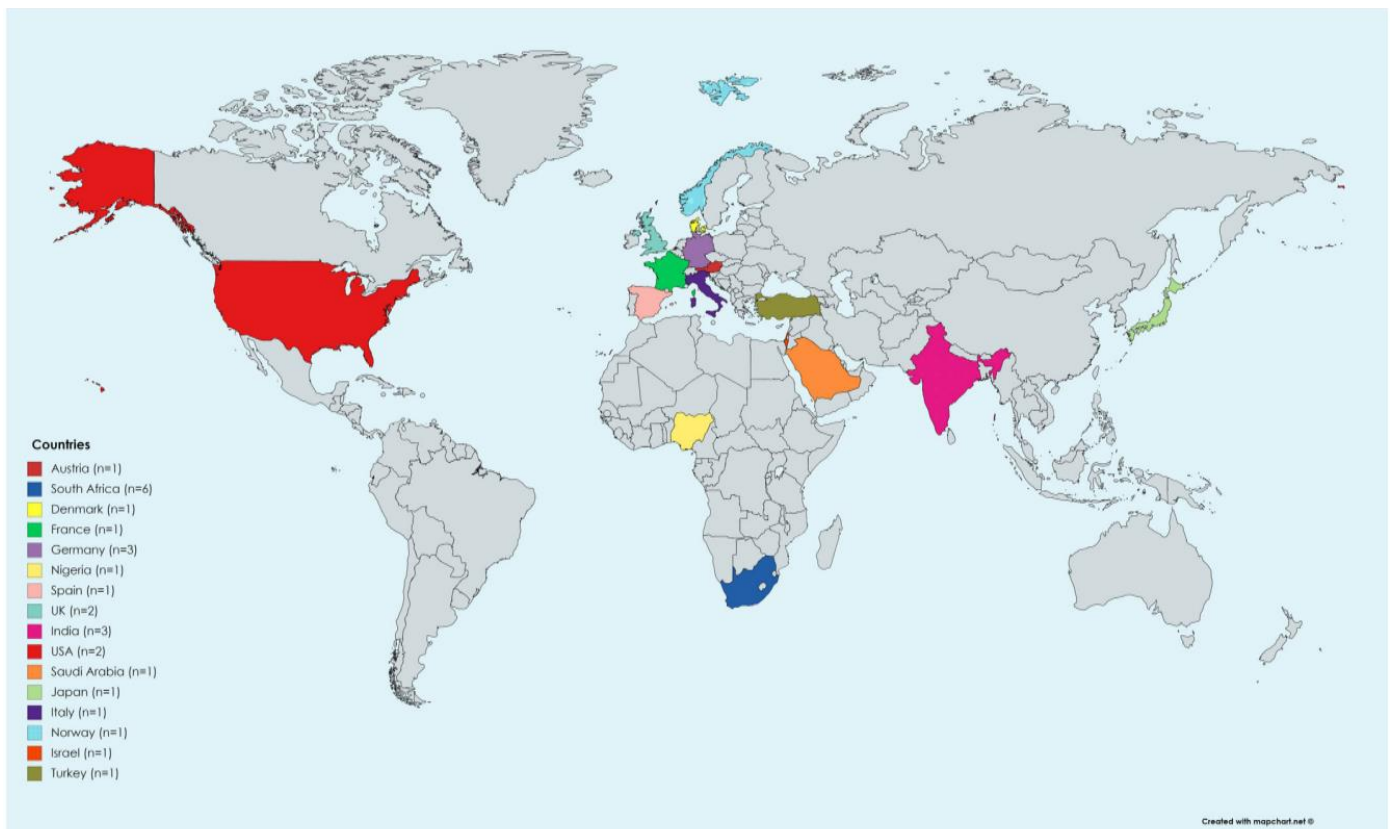
Методи лікування ФБК

За результатами дослідження всі методи лікування ФБК, запропоновані цією групою експертів, ми представили в Таблиці 2. Виходячи з загальноприйнятого досвіду, на початку дослідження було запропоновано тридцять сім методів лікування ФБК. А вже наприкінці дослідження експертами було досягнуто консенсусу щодо семи методів лікування ФБК, які вважалися ефективними (тобто підтвердили їх користь в клінічній практиці), та ще двох методів (циталопрам [60%] та імпульсна радіочастотна стимуляція [РЧС] дорсального корінцевого ганглія [70%]), які вважалися неефективними через брак наукових доказів (тобто підтвердили їх марність в лікуванні людей з ФБК). Консенсусу, а простіше кажучи, - згоди щодо решти 28 методів лікування досягнуто не було. Обґрунтування та кількість експертів, які вказали свої аргументи на підтримку кожного методу лікування, представлені в Таблиці 3. ГМЗ (градуйовані моторні зображення), дзеркальна терапія та амітриптилін були схвалені більшістю експертів через наявні наукові докази та їхню ефективність у клінічній практиці. В той же час, когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), тренінги віртуальної реальності та використання функціональних протезів також були схвалені більшістю експертів через їхню ефективність у клінічній практиці, однак при цьому експерти зазначили, що по суті не існує наукових доказів, які б підтверджували використання цих методів лікування ФБК. Обґрунтування ефективності тренувань сенсорної дискримінації були рівномірно розподілені між трьома функціональними областями (Таблиця 3).

Обговорення

Отже, давайте розставимо всі крапки над «і» в нашому дослідженні. По-перше, враховуючи відсутність надійних доказів щодо лікування ФБК, ми використали метод Дельфі для досягнення експертного консенсусу щодо ефективних методів лікування ФБК у людей з ампутаціями кінцівок. По-друге, експертного консенсусу, який був основною метою дослідження, було досягнуто щодо семи методів лікування, які вважалися ефективними для зменшення ФБК, і щодо двох методів, які вважалися неефективними. До методів лікування, які були схвалені в цьому дослідженні, належать: дзеркальна терапія, ГМЗ, КПТ, тренінг віртуальної реальності, тренінг сенсорної дискримінації, амітриптилін та використання функціонального протеза. Важливим моментом є те, що експерти, включені в це дослідження, були висококваліфікованими і входили до репрезентативної групи медичних працівників, які безпосередньо займаються лікуванням пацієнтів з ФБК. Представлення різноманітних класифікацій лікування болю в цьому дослідженні вказує на міждисциплінарний підхід до лікування фантомних болів.³⁹ Й по-третє, наскільки нам відомо, це перше Дельфі-дослідження, в якому досягнуто експертного консенсусу щодо ефективних стратегій лікування ФБК у людей з ампутаціями.

Показово, що шість із семи методів лікування, схвалених експертами в цьому дослідженні, є нефармакологічними. Це, мабуть, і не дивно, з огляду на наявні переконливі докази, які заперечують ефективність фармакологічних методів лікування ФБК, а також зростаючу кількість доказів позитивного впливу немедикаментозних втручань, схвалених у цьому дослідженні.^{16,40} Тож робимо висновок: результати цього дослідження підтримують роль немедикаментозних методів в лікуванні ФБК.



Малюнок 1. Представлення країн, в яких перебували експерти під час збору даних.

Таблиця 2.
Методи лікування, запропоновані експертами в лікуванні ФБК.

| Запропоноване лікування | Відсоток експертів, які підтримали кожен метод лікування на 2-му етапі | Відсоток експертів, які підтримали кожен метод лікування на 3-му етапі | Чи був досягнутий консенсус (Так/Ні) | Рівень консенсусу* |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Немедикаментозне лікування | | | | |
| Дзеркальна терапія | | 80 | Так | Високий |
| Градуйовані рухові зображення | 70 | 75 | Так | Високий |
| Когнітивно-поведінкова терапія | 70 | 75 | Так | Високий |
| Використання функціональних протезів | 70 | 75 | Так | Високий |
| Тренування сенсорної відмінності | 60 | 60 | Так | Низький |
| Тренінги віртуальної реальності | 60 | 75 | Так | Високий |
| ТЕСН ¹ | 45 | - | Ні | - |
| Тренування м'язів залишкових кінцівок | 45 | - | Ні | - |
| Терапія прийняття та відповідальності | 45 | - | Ні | - |
| Усвідомлення | 40 | - | Ні | - |
| Навчання неврології болю | 40 | - | Ні | - |
| Вправи на рух уявними кінцівками | 40 | - | Ні | - |
| Масаж залишку кінцівки | 40 | - | Ні | - |
| Консультація після ампутації | 35 | - | Ні | - |
| Активне слухання | 35 | - | Ні | - |
| Стимуляція периферичних нервів | 35 | - | Ні | - |
| Реіннервація м'яза-мішені | 30 | - | Ні | - |
| Бандажування залишку кінцівки | 30 | - | Ні | - |
| Блокада симпатичного нерва | 30 | - | Ні | - |
| Судження зліва/справа | 25 | - | Ні | - |
| Стимуляція спінального ганглія | 25 | - | Ні | - |
| Протезування з екрануванням від електромагнітних випромінювань | 25 | - | Ні | - |
| Електроміограма методом навчання за фізіологічним станом організму | 20 | - | Ні | - |
| Прогресивна релаксація м'язів культі | 15 | - | Ні | - |
| Стимуляція спинного мозку | 15 | - | Ні | - |
| Медикаментозне лікування | | | | |
| Амітриптилін | 50 | 65 | Так | Помірно |
| Прегабалін | 45 | - | Ні | - |
| Габапентин | 40 | - | Ні | - |
| Морфін | 35 | - | Ні | - |
| Кетамін | 30 | - | Ні | - |
| Внутрішньофोरामінальна інфузія розведеного лідокаїну | 30 | - | Ні | - |
| Флуоксетин | 15 | - | Ні | - |
| Нестероїдні протизапальні засоби | 15 | - | Ні | - |
| Хірургія | | | | |
| Операції на периферичних нервах | 35 | - | Ні | - |
| Хірургічна ревізія культі | 15 | - | Ні | - |

Рівень консенсусу представлений як низький ($\geq 50\%$ - 60%), помірний ($>60\%$ - 70%) або високий ($>70\%$).

НПЗП = нестероїдний протизапальний препарат; ФБК = фантомний біль у кінцівках; ТЕСН = транскутанна електрична стимуляція нервів.

Треба окремо наголосити, що найбільш високого рівня консенсусу експертів було досягнуто щодо дзеркальної терапії. Дзеркальна терапія - це техніка репрезентації рухів, яка використовує відображення довільних рухів інтактної кінцівки для створення ілюзії, що рух ампутованої кінцівки

виконується без болю та хитання.⁴¹ Таким чином, дзеркальна терапія пропонується для усунення дезадаптивної реорганізації кори у відповідній первинній моторній корі.

Таблиця 3

Обґрунтування та відсоток експертів, які надали обґрунтування для кожного методу лікування

| Лікування | Відсоток експертів, які надали обґрунтування на підтримку кожного методу лікування | | | Загальний відсоток експертів, які надали обґрунтування для лікування |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| | Існують деякі наукові докази, що підтверджують ефективність лікування | Лікування ефективне в клінічній практиці | Існують деякі наукові докази, що підтверджують ефективність лікування, і лікування є ефективним у клінічній практиці | |
| Дзеркальна терапія | 21.1 | 15.8 | 57.9 | 94.8 |
| Градуйовані рухові образи | 26.3 | 26.3 | 42.1 | 94.7 |
| Когнітивно-поведінкова терапія | 5.3 | 36.8 | 36.8 | 78.9 |
| Тренінг з сенсорної дискримінації | 21.1 | 21.1 | 26.3 | 68.5 |
| Лікування віртуальною реальністю | 10.5 | 36.8 | 21.1 | 68.4 |
| Використання функціонального протезу | 22.2 | 16.7 | 27.8 | 66.7 |
| Амітриптилін | 23.5 | 5.9 | 35.3 | 64.7 |

Пояснимо, чому це важливо саме для людей з фантомними болями ампутованих кінцівок. Теоретично вважається, що дезадаптивна реорганізація кори викликає захисну больову реакцію через невідповідність між наміром руху, пропріоцепцією та візуальним зворотним зв'язком від ампутованої кінцівки.^{11,12,17,42} Візуальний зворотний зв'язок, що забезпечується дзеркальною терапією, є ключовим компонентом у зменшенні ФБК, оскільки зменшення болю не спостерігається, коли вправи для кінцівок проводяться з прикритим дзеркалом.⁴³⁻⁴⁵ Існує гіпотеза, що кільце дзеркальних нейронів під час спостереження за рухом забезпечує сприйняття руху в ампутованій кінцівці. Отже, це вирішує конфлікт між наміром руху, пропріоцепцією та візуальним зворотним зв'язком.^{46,47} Значна кількість літератури про дзеркальну терапію ґрунтується на дослідженнях конкретних випадків, більшість з яких показують позитивні результати.⁴⁸⁻⁵³ В останньому систематичному огляді дзеркальної терапії було виявлено чотири контрольовані дослідження, і всі вони повідомили про статистично значуще поліпшення фантомних болей.⁵⁴ Однак лише одне з них показало клінічно значуще зменшення болю (на 3 або більше балів за візуальною аналоговою шкалою від 0 до 10) після завершення лікування.⁵⁵ І рекомендації експертів, надані в цьому дослідженні, узгоджуються з підтверджуваними доказами та повідомленнями про ефективність дзеркальної терапії в клінічній практиці. Але варто застерегти, що деякі пацієнти можуть відчувати посилення болю після дзеркальної терапії.^{53,56} Початок дзеркальної терапії до поступового усунення дезадаптивних змін у сенсорному та премоторному апараті теоретично може спровокувати захисну больову реакцію, яка призводить до посилення болю під час або після лікування.⁵⁷ Ґрунтуючись на теорії змін у сенсорній, премоторній та моторній корі ампутованої кінцівки, що сприяють розвитку ФБК, експерти довели, що життєздатною альтернативою з меншим ризиком загострення болю може бути ГМЗ. Це триступенева програма, яка спрямована на усунення дезадаптивних змін у сенсорній, премоторній та первинній корі головного мозку за допомогою градуйованої послідовності суджень про ліву/праву кінцівку, уявних рухів кінцівки та дзеркальної

терапії.⁵⁷ Ця програма також була підтримана високим рівнем консенсусу експертів. Дезадаптивні зміни в цих ділянках кори головного мозку позитивно пов'язані з вираженістю болю.¹¹ Спрямований вплив на ці зміни за допомогою дзеркальної терапії⁵⁸ та психічних образів¹⁷, які є компонентами програми ГМЗ, призводить до зменшення болю. Існує гіпотеза, що прогресивна активація соматосенсорної та моторної мереж за допомогою ГМЗ може запобігти запуску больової реакції, про яку повідомляють деякі пацієнти, що проходять лише дзеркальну терапію.⁵⁷ Було б корисно визначити, чи є значна різниця в ефективності ГМЗ та дзеркальної терапії? Проте на сьогоднішній день не існує жодного опублікованого дослідження, яке б порівнювало ці методи лікування. Єдині три рандомізовані контрольовані дослідження ГМЗ при лікуванні фантомних болей показали клінічно значуще зменшення болю в кінці лікування і протягом наступних 6 місяців.^{57,59,60} Високий рівень експертного консенсусу в цьому дослідженні за методом Дельфі та багатообіцяючий обсяг літератури з ГМЗ дають підстави рекомендувати цю програму для лікування ФБК. Однак для того, щоб ґрунтуватися на існуючій літературі, необхідні подальші ретельні дослідження з більшим розміром вибірки.

Тренування у віртуальній реальності - це ще один метод лікування, який використовує візуально-процептивний зворотний зв'язок від гарнітури віртуальної реальності для управління ФБК,⁶¹ який отримав високу підтримку з боку експертної групи. Тренування у віртуальній реальності може бути кращим за традиційну дзеркальну терапію через його корисність під час виконання функціональних завдань (наприклад, ходіння).⁶¹ Крім того, тренування у віртуальній реальності дозволяє пацієнтам виконувати несинхронізовані рухи кінцівками, які є реалістичними, і можуть забезпечити багатший соматосенсорний зворотний зв'язок, що є важливим для зменшення болю.⁶² Вивчення віртуальної реальності у людей з ФБК перебуває на початковій стадії, а якість доказів цього втручання є низькою; докази базуються переважно на дослідженнях типу «випадок-контроль» та «серія випадків», а рандомізованих контрольованих досліджень нам знайти не вдалося.⁶³ Хоча повідомлялося про клінічно значуще зменшення болю, воно, як видається,

є короткочасним, а в деяких дослідженнях повідомлялося про рецидиви болю через кілька годин після лікування.^{61,64,65} Наразі не існує стандартизованого протоколу для віртуальної реальності, а її довгострокова ефективність невідома. Тим не менш, високий рівень експертного консенсусу щодо ефективності тренінгів віртуальної реальності в клінічній практиці може бути підставою для подальших досліджень щодо з'ясування ефективності тренінгів віртуальної реальності в управлінні ФБК.

Нам вдалося цікавим, що високий рівень консенсусу експертів був досягнутий також щодо КПП через її ефективність у клінічній практиці, хоча експерти вказали на брак наукових доказів, які б підтверджували їхню оцінку. Дійсно, ми не змогли знайти жодного опублікованого дослідження, яке б вивчало ефективність КПП для зниження болів у людей з ампутаціями. Однак існує достатньо доказів на підтримку використання КПП в лікуванні інших хронічних больових станів.⁶⁶⁻⁷⁰ Наразі механізми, за допомогою яких КПП зменшує біль, залишаються незрозумілими.⁷⁰ Здається, що принципи лікування КПП відповідають нейропатричній теорії болю, яка підкреслює роль когнітивних, афективних та поведінкових впливів у розвитку та підтримці хронічного болю.⁷¹ КПП, як правило, покращує клінічні результати шляхом модифікації дисфункціональних емоцій, думок і поведінки.⁷² Враховуючи, що ампутанти з ФБК часто мають фактори ризику, такі як депресія, почуття безпорадності та виснажливі пасивні стратегії подолання,^{73,74} цілком ймовірно, що КПП спрямована на ці фактори, що призводить до вторинного покращення тяжкості ФБК. Але повторимось: точний механізм дії КПП має бути підтверджений у майбутніх дослідженнях.

Використання функціональних протезів також отримало широку підтримку в клінічній практиці, незважаючи на те, що експерти вказували на відсутність наукових доказів їхньої ефективності. Однак, на відміну від КПП, переваги використання функціонального протеза, який забезпечує пропріоцептивний зворотний зв'язок з куксою під час функціональної активності (наприклад, ходьба, підняття чашки), були неодноразово задокументовані протягом останнього десятиліття.⁷⁵⁻⁸¹ В літературі показано, що використання функціонального протеза є більш ефективним, ніж косметичний протез, для поліпшення болю і функції.^{75,76,82-86} Ці дані свідчать, що постійна стимуляція, м'язові тренування і візуальний зворотний зв'язок, що забезпечується функціональним протезом, можуть відігравати важливу роль у вирішенні питань, пов'язаних з механізмами в лікуванні ФБК.^{75,81} Насправді, механістичне нейровізуалізаційне дослідження⁸³ виявило реорганізацію кори головного мозку у пацієнтів після початку використання функціонального протеза, який забезпечував соматосенсорний зворотний зв'язок. Нейровізуалізація виявила нормалізацію кортикальної репрезентації ампутованої кінцівки, що позитивно асоціюється зі зменшенням ФБК.⁸⁷ Крім того, пацієнти, які використовують протези з пропріоцептивним зворотним зв'язком, повідомляли про покращення сприйняття (відчуття тілесного володіння і контролю) протеза. Вважається, що покращене сприйняття протеза має важливе значення для поліпшення ФБК і функції після ампутації кінцівки.^{85,86} Високий рівень консенсусу експертів щодо використання функціонального протеза в цьому дослідженні відповідає позитивним результатам, отриманим з літератури. В свою чергу, ці результати дають підстави рекомендувати використання функціонального протеза, що забезпечує

соматосенсорний зворотний зв'язок, у реабілітації людей з ампутаціями.

Тренування сенсорної дискримінації є єдиним нефармакологічним методом лікування, який у цьому дослідженні мав низький рівень експертного консенсусу щодо його ефективності для зменшення ФБК. Тренування сенсорного розрізнення - це методика, яка використовує тканини різної м'якості/жорсткості (наприклад, бавовна і липучки) для забезпечення сенсорного входу в ділянки, прилеглі до дистальної частини кукси.^{88,89} Лікування пропонується для нормалізації реорганізації кори головного мозку шляхом усунення невідповідності між сенсорним виходом мозку і сенсорним зворотним зв'язком від ампутованої кінцівки.^{41,90-92} Про знеболюючий ефект тренування сенсорного розрізнення повідомлялося лише в трьох доступних дослідженнях.^{88,89,93} Тому остаточний висновок про ефективність цього методу лікування не може бути зроблений через брак доказової бази. Однак результати нещодавнього дослідження⁹³ все ж таки свідчать про те, що тренування сенсорної дискримінації в домашніх умовах може бути корисним доповненням до вже існуючих методів лікування, таких як ГМЗ та дзеркальна терапія.

Що стосується медикаментозного лікування ФБК, то його доцільність була поставлена під сумнів, оскільки воно, як правило, неефективне.⁹⁴ Можливо, це відображає той факт, що амітриптилін був єдиним фармакологічним препаратом, схваленим у цьому дослідженні, незважаючи на те, що майже половина учасників дослідження були лікарями, які його призначали. Хоча амітриптилін широко використовується для лікування ФБК, досліджень, які б вивчали його ефективність для зниження ФБК, практично не існує.⁹⁵ Нещодавній систематичний огляд медикаментозних методів лікування ФБК виявив лише одне релевантне дослідження.¹⁶ У ньому вивчали амітриптилін (титрований до 125 мг/добу протягом 6 тижнів) порівняно з активним плацебо (бензтропінумезилат) для зменшення хронічної ФБК (ФБК, що зберігається більше 3 місяців).⁹⁵ Результати показали, що амітриптилін був не більш ефективним, ніж плацебо, для зменшення хронічної ФБК. Загалом, оцінка ефективності амітриптиліну для зниження фантомних болів у цьому дослідженні вказує на дисонанс між клінічними настановами та наявними науковими доказами щодо ФБК.⁹⁶

Варто зазначити, що два методи лікування (циталопрам та ІРЧС дорсального корінцевого ганглія) мають консенсус експертів від помірного до високого рівня, що відхиляє їх ефективність для зниження ФБК. Імпульсна радіочастотна стимуляція дорсального корінцевого ганглія є інвазивною процедурою з відомими несприятливими наслідками, такими як неврологічні ускладнення та посилення болю.⁹⁷ Враховуючи, що існують безпечніші та ефективніші методи лікування ФБК, використання цього методу лікування у вразливій групі людей з ампутаціями може бути не ідеальним рішенням. Так само, враховуючи, що циталопрам має схожі механізми з амітриптиліном (тобто пригнічує зворотне захоплення серотоніну в синапсі), цілком ймовірно, що він може не дати клінічно значущих поліпшень при ФБК.⁹⁸

Обмеження

Наприкінці треба додати, що відсторонення семи експертів від участі в дослідженні після першого етапу могло бути спричинене вимогою коментувати методи лікування, які не входять до сфери їхньої практики. Це могло призвести до

упередженості у відповідях, оскільки експерти, які не завершили дослідження, могли мати відмінну точку зору від тих, хто дослідження завершив. Однак, описовий аналіз відповідей, отриманих на першому етапі дослідження, не виявив жодних відхилень у думках. Тож ми сформулювали низку обґрунтувань для схвалення або відхилення кожного методу лікування, з яких експерт вибирав обґрунтування, що найкраще відображає його точку зору. При цьому ми визнаємо, що це могло обмежити експертів у можливості повністю висловити свою думку щодо ефективності кожного методу лікування. Тому було б корисно представити звіт про методи лікування, схвалені кожною окремою професією. Щоправда, ми не змогли провести аналіз підгруп за професіями через невеликий розмір вибірки в кожній професійній категорії. Рівень експертизи, на основі якого визначався рейтинг методів лікування (фармакологічні та нефармакологічні), був різним у різних експертів. Тому ця відмінність могла вплинути на результати. Враховуючи це, ми додали третій варіант шкали Лайкерта («Утримуюся»), щоб експерти могли вибрати його, якщо вони не мають достатніх знань для прийняття рішення щодо конкретного лікування. Але, можливо, використання варіанту «Немає досвіду в цій галузі» замість цього забезпечило б більшу ясність. До речі, ін'єкційні препарати (наприклад, фенол, ботулотоксин та етанерцепт) не були запропоновані в цьому дослідженні. Це могло обмежити думку експертів щодо ефективності цих методів лікування для зниження ФБК. Й нарешті, це дослідження не надає жодних рекомендацій щодо дозування та способів введення, оскільки це не було його метою. Для вивчення рекомендацій щодо дозування необхідні подальші дослідження.

Висновок

Результати цього дослідження свідчать про те, що нефармакологічні та неінтервенційні методи лікування: ГМЗ, дзеркальна терапія, КПТ, тренування віртуальної реальності, використання функціонального протеза та тренування сенсорної дискримінації можуть відігравати

важливу роль у лікуванні ФБК. Існують докази того, що ці схвалені методи лікування зменшують ФБК шляхом впливу на нейронні механізми в мозку, підкреслюючи домінуючу роль реорганізації кори головного мозку в ФБК. Нам здалося цікавим, що експерти запропонували КПТ як ефективний метод лікування фантомних болів, незважаючи на недостатню кількість наукових доказів, що підтверджують його застосування у людей з ФБК. Враховуючи, що біль є біопсихосоціальною конструкцією, було б корисно вивчити вплив психологічних методів лікування та їх специфічні механізми для зменшення ФБК.

Деякі з експертів у цьому дослідженні надали додаткові коментарі, які свідчать про те, що більшість представлених методів лікування мають смисловий ефект, а отже, можуть діяти безпосередньо через смислові реакції, або, що їхній ефект може посилюватися смисловою реакцією. Доведення того, що лікування має активну ефективність (ефективність поза смислом), вимагає використання валідних фіктивних досліджень, які часто є дорогими, а іноді й неможливими. Тому ми рекомендуємо, щоб у майбутніх дослідженнях було повністю задіяно розробку валідних фіктивних методів лікування, щоб дослідити прямий ефект лікування та смислову реакцію. Отже, у цьому дослідженні було досягнуто експертного консенсусу на підтримку використання ГМЗ, дзеркальної терапії, КПТ, тренінгів віртуальної реальності, використання функціонального протеза, тренінгів сенсорної дискримінації та амітриптиліну в лікуванні ФБК. Виявилось, що однозначних доказів щодо лікування ФБК поки що недостатньо, тому необхідні подальші дослідження методів лікування, рекомендованих на основі їх клінічної ефективності.

Висловлення подяки

Ми дякуємо експертам за їхній час і готовність зробити конструктивний внесок у це дослідження. Ми дякуємо Джилліан Дж. Бедвелл (Gillian J Bedwell) за рецензування та редагування цього тексту.