

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(1):3-11
doi: 10.25305/unj.318305

Фармакологічне та інтервенційне лікування фантомного болю

В.В. Білошицький^{1,2}, М.В. Білошицька^{1,3}

¹ Центр медицини болю «Spravno», Київ, Україна

² Науково-організаційний відділ, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Кафедра неврології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Надійшла до редакції 18.12.2024
Прийнята до публікації 17.01.2025

Адреса для листування:
Білошицький Вадим Васильович,
Центр медицини болю «Spravno»,
вул. Межигірська, 28, Київ, 04071,
Україна, e-mail: dr.biloshytsky@spravno.clinic

Фантомний біль (ФБ) є поширеною та виснажливою формою нейропатичного болю, що виникає після ампутації кінцівки та значно погіршує якість життя пацієнтів.

Мета огляду - узагальнити й проаналізувати сучасні дані щодо фармакологічного та інтервенційного лікування ФБ з акцентом на практичний аспект терапії для поліпшення якості життя пацієнтів і оптимізації тактики лікування цього складного стану.

Проведено аналіз досліджень і клінічних настанов щодо лікування ФБ, зокрема фармакологічних підходів (антидепресанти, антиконвульсанти, габапентиніди, опіоїди та антагоністи NMDA-рецепторів) та інтервенційних методів (блокади нервів, радіочастотні процедури, нейромодуляція).

Фармакологічне лікування ФБ показало варіабельні результати. Габапентиніди, антиконвульсанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну продемонстрували помірну ефективність щодо зменшення інтенсивності болю. Опіоїди можна використовувати лише в тяжких випадках через ризик залежності та побічні ефекти. Інтервенційні методи, такі як блокади периферичних нервів, радіочастотна абляція та методи нейромодуляції (стимуляція спинного мозку, транскраніальна магнітна стимуляція), забезпечують тривале полегшення болю у випадку рефрактерного ФБ із мінімальними побічними явищами.

Персоналізований підхід, що поєднує фармакологічні та інтервенційні методи, є найефективнішим у лікуванні ФБ. Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження для оптимізації терапевтичних стратегій. З огляду на актуальність проблеми в умовах зростання кількості пацієнтів з ампутаціями внаслідок воєнних дій в Україні, стандартизація лікування ФБ є пріоритетним завданням для медичної спільноти.

Ключові слова: фантомний біль; персоналізований підхід; методи лікування; фармакотерапія; інтервенційне лікування

Вступ

Фантомний біль (ФБ) – це складний і виснажливий патологічний стан, який виникає після ампутації кінцівки та характеризується відчуттям болю у відсутній частині тіла. Це явище є однією з форм нейропатичного болю та залишається актуальною проблемою для пацієнтів і медичних працівників через високу поширеність та складність лікування.

Сучасні підходи до лікування ФБ передбачають використання як фармакологічних методів (антидепресанти, антиконвульсанти, габапентиніди тощо), так і інтервенційних втручань (блокади нервів, радіочастотні методи, нейромодуляція). Проте ефективність багатьох із них залишається суперечливою через обмежену кількість високоякісних клінічних досліджень.

Мета огляду – узагальнити й проаналізувати сучасні дані щодо фармакологічного та інтервенційного лікування ФБ з акцентом на практичні аспекти терапії для поліпшення якості життя пацієнтів і оптимізації тактики лікування цього складного стану.

Епідеміологія фантомного болю

Поширеність ФБ значно відрізняється в різних дослідженнях (від 64 до 87% серед пацієнтів з ампутуваними кінцівками) залежно від вибірки та методів оцінки [1,2]. Фантомний біль спостерігається як у цивільних осіб, так і у військовиків, але його частота і тяжкість є непропорційно високими серед військовиків через травматичний характер їхніх ампутацій. У світі щорічно виконують близько 356 млн ампутацій кінцівок, найбільший тягар ампутацій спостерігається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу через травми та інфекції [3]. У Сполучених Штатах щорічно проводять близько 185 тис. ампутацій, головними причинами яких є судинні захворювання (82,0%), травми (16,4%), онкологічні ураження (0,9%) і вроджені аномалії (0,8%) [4]. Серед осіб з ампутуваними кінцівками ФБ є стійким і часто виснажливим станом. Поширеність ФБ упродовж життя після ампутації становить від 64 до 87% [2]. Систематичний огляд і метааналіз, проведені К. Limakatso та співавт. (2020) [1], виявили, що поширеність ФБ значно вища в розвинених країнах



(66,55%) порівняно з країнами, що розвиваються (53,98%), що свідчить про потенційний вплив доступу до медичної допомоги, хірургічних методів і післяопераційного догляду на розвиток ФБ. У близько 82% осіб з ампутованими кінцівками ФБ виникає впродовж першого року після ампутації, значна частина пацієнтів відчувають біль роками, що свідчить про хронічний характер захворювання [3].

На розвиток ФБ впливає низка доопераційних, періопераційних і післяопераційних чинників ризику.

Доопераційні чинники ризику

1. Біль перед ампутацією. Постійний біль перед ампутацією є сильним передвісником ФБ, оскільки він може спричинити центральну сенситизацію та дезадаптивну нейропластичність [5].

2. Психологічні чинники. Тривога, депресія та катастрофізація пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку ФБ [6].

3. Вік і стать. Літній вік асоціюється з вищим ризиком ФБ, тоді як відмінності, пов'язані зі статтю, залишаються недоведеними [3].

Періопераційні чинники ризику

1. Хірургічна техніка. Традиційна тракційна нейректомія, коли нерв перерізають під натягом, що спричиняє його скорочення, може призвести до утворення невроми, збільшуючи ризик ФБ [7].

2. Удосконалені хірургічні методи. Доведено, що такі методи, як цілеспрямована реіннервація м'язів (Targeted Muscle Reinnervation (TMR)) і регенеративний інтерфейс периферичних нервів (Regenerative Peripheral Nerve Interface (RPNI)), значно зменшують частоту ФБ завдяки поліпшенню регенерації нервів і зменшенню частоти утворення невром [8].

Післяопераційні чинники ризику

1. Біль у залишку кінцівки (біль у кукці) сильно корелює з ФБ, що свідчить про наявність спільних патофізіологічних механізмів [9].

2. Використання протезів. Удосконалені протези із сенсорним зворотним зв'язком можуть пом'якшити ФБ, тоді як погано підігнані або суто косметичні протези можуть підсилити скарги [10].

3. Гострий післяопераційний біль – неконтрольований біль, що зберігається впродовж тижнів після операції, значно підвищує ризик хронічного ФБ [3].

Фантомний біль у військовиків

Фантомний біль є актуальною проблемою в умовах війни через високу частоту травматичної втрати кінцівок серед військовиків. Дослідження показали, що військовики з ампутованими кінцівками відчувають більш тяжкий і стійкий ФБ порівняно з цивільними особами [11]. Це пояснюється такими причинами:

1. Природою ампутації: ампутації, пов'язані з бойовими діями, часто спричинені вибуховими ударами високої енергії або вогнепальними пораненнями, що призводить до серйознішого пошкодження нервів і підвищення ризику появи ФБ [12].

2. Психологічними стресовими чинниками: військовики з ампутованими кінцівками мають вищий рівень посттравматичного стресового розладу (ПТСР) і депресії, які тісно пов'язані зі збільшенням тяжкості ФБ [13].

3. Проблема реабілітації: відстрочена або неадекватна реабілітація, зокрема обмежений доступ до спеціалізованого протезування та програм лікування болю, може підсилити ФБ у ветеранів [14].

Патологічна фізіологія фантомного болю

Незважаючи на численні дослідження, точні патофізіологічні механізми, що лежать в основі ФБ, вивчено не повністю. Вважають, що в основі цього хронічного патологічного стану лежить складна взаємодія морфологічних, фізіологічних і хімічних змін у периферичній та центральній нервовій системі. Розуміння периферичних, спінальних і супраспінальних механізмів, що призводять до розвитку ФБ, має вирішальне значення для розробки ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій.

Периферичні механізми. Фантомний біль часто виникає внаслідок перетину периферичних нервів під час ампутації, що призводить до дезадаптивних змін у нейронах. До ключових периферичних механізмів належать:

1. Утворення невроми – після перетину нерва пошкоджені аксони намагаються регенерувати, що часто призводить до утворення невроми. Ці невроми демонструють спонтанну ектопічну активність і підвищену збудливість, спричиняючи постійний біль [15, 16].

2. Ектопічні розряди – гіперзбудливість пошкоджених нервових закінчень і вузлів дорсальних корінців призводить до спонтанних больових сигналів, які інтерпретуються як такі, що походять від відсутньої кінцівки [3].

3. Запальні реакції – післяампутаційне запалення й активація імунних клітин можуть підсилити ноцицептивну передачу сигналів, що збільшує сенситизацію периферичних нервів [15].

Спинномозкові механізми. Спинний мозок відіграє ключову роль у підсиленні та модуляції больових сигналів після ампутації. Відбувається декілька ключових процесів:

1. Центральна сенситизація – підвищена збудливість нейронів заднього рогу спинного мозку призводить до збільшення больової трансмісії. Це явище спричинює постійний біль навіть за відсутності периферичного сигналу (input) [15, 16].

2. Розгальмування шляхів болю – зменшення гальмівної нейротрансмісії, наприклад, зниження ГАМК-ергічної та гліцинергічної активності, підсилює ноцицептивну сигналізацію від залишку кінцівки [1].

3. Нейропластичні зміни – втрата аферентного сигналу від ампутованої кінцівки призводить до дезадаптивної пластичності заднього рогу, що підсилює відчуття болю навіть за відсутності постійних ноцицептивних стимулів [15].

Супраспінальні механізми. Головний мозок зазнає значних структурних і функціональних змін після ампутації кінцівки, що спричиняє розвиток ФБ. До них належать:

1. Кортикальна реорганізація – функціональні магнітно-резонансні дослідження показують, що соматосенсорні кіркові ділянки, які представляють ампутовану кінцівку, заміщаються представництвами сусідніх частин тіла. Це перенаштування пов'язане зі сприйняттям болю у відсутній кінцівці [1,3].

2. Таламічна дисфункція – таламус, який обробляє сенсорні дані, демонструє гіперактивність у пацієнтів із ФБ, імовірно, через втрату аферентної регуляції [15].

3. Змінена низхідна модуляція болю – дисфункція низхідних шляхів модуляції болю від стовбура мозку та лімбічної системи спричиняє постійні больові відчуття [16].

Фармакологічна терапія фантомного болю

Запропоновано різні способи фармакологічного лікування ФБ, але призначення різних класів препаратів демонструє варіабельні результати. Цей огляд зосереджено на ефективності трициклічних антидепресантів (ТЦА), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН), габапентиноїдів (прегабалін і габапентин) і антиконвульсантів (карбамазепін, окскарбазепін, топірамат), опіоїдів (трамадол, морфін, оксикодон) і додаткових фармакологічних підходів (антагоністи рецепторів NMDA (кетамін) та ботулінічний нейротоксин).

Трициклічні антидепресанти. Амітриптилін, широко використовуваний ТЦА, досліджено щодо його ефективності в лікуванні ФБ. Вважають, що він діє шляхом підсилення трансмісії серотоніну та норадреналіну в центральній нервовій системі, модулюючи відчуття болю. Однак дослідження його ефективності при ФБ показали суперечливі результати. L.R. Robinson та співавт. (2004) провели рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівняли амітриптилін із плацебо в пацієнтів із ФБ і не виявили істотної різниці в зменшенні болю між двома групами [17]. Крім того, побічні ефекти амітриптиліну, такі як седація, сухість у роті та запаморочення, можуть обмежувати його використання [18].

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну. Дулоксетин, найвідоміший представник цієї групи лікарських засобів згідно з рекомендаціями, розробленими на підставі результатів рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, призначають для лікування нейропатичного болю, зокрема болісної діабетичної нейропатії та фіброміалгії. Його потенціал у лікуванні ФБ менше вивчено, оскільки ефективність дулоксетину при цьому стані не оцінювали в масштабних випробуваннях. Проте метааналіз досліджень ефективності ІЗЗСН для лікування нейропатичного болю виявив, що дулоксетин значно знижує показники болю при деяких станах, подібних до ФБ [19]. З огляду на низьку поширеність ФБ у сучасних західних країнах і, відповідно, меншу кількість рандомізованих контрольованих досліджень при цій патології порівняно з больовими нейропатичними розладами іншого походження, звичайною практикою є використання настанов із загальної фармакотерапії нейропатичного болю [20]. Окремо наголошується, що сприятливий профіль побічних ефектів дулоксетину порівняно з ТЦА робить його призначення перспективним варіантом для пацієнтів із непереносністю інших лікарських засобів [18].

Початкова доза дулоксетину становить 30 мг. Препарат приймають один раз на день, переважно вранці. У разі переносності через 1 тиждень дозу можна збільшити до 60 мг. У лікуванні больових розладів це дозування зазвичай є максимальним, клінічної користі від подальшого титрування до 120 мг не виявлено [21].

Габапентиноїди. Габапентиноїди (габапентин і прегабалін), широко використовують при нейропатичних больових розладах завдяки їхній здатності модулювати кальцієві канали в центральній нервовій системі. У дослідженнях показано, що габапентин знижує інтенсивність ФБ. D.G. Smith та співавт. (2005) [22] провели рандомізоване

контрольоване дослідження. Пацієнти, які отримували габапентин, повідомили про значне зменшення болісних відчуттів. Добову дозу габапентину поступово збільшували з 300 до 3600 мг. Більше половини пацієнтів отримали суттєве полегшення на тлі терапії цим лікарським засобом порівняно з однією п'ятою учасників контрольної групи. В іншому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [23] пацієнтам із післяампутаційним ФБ призначали габапентин, починаючи з дози 300 мг/добу, збільшували дозування до 2400 мг або максимально переносної дози. Через 6 тиж монотерапії цим препаратом пацієнти, які його отримували, відзначали статистично значуще зниження інтенсивності болю. Однак інші дослідження виявили гірші результати щодо зменшення болю порівняно з плацебо [19].

Початкова доза габапентину становить 100–300 мг, яку приймають перед сном або розподіляють на три прийоми протягом дня. У подальшому дозу збільшують, додаючи щодня 300–900 мг з урахуванням ефективності та переносності. Максимальна доза може становити 3600 мг.

Прегабалін є структурним аналогом γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Будучи потужнішим габапентиноїдом, ніж габапентин, він продемонстрував ефективність при різних нейропатичних больових розладах, зокрема в лікуванні ФБ. Прегабалін зв'язується із субодиницею $\alpha 2\delta$ вольтаж-залежних кальцієвих каналів, зменшуючи вивільнення збуджувальних нейромедіаторів, таких як глутамат, субстанція P і норадреналін. Цей механізм лежить в основі його ефективності при лікуванні нейропатичних больових розладів (діабетична нейропатія та післягерпетична невралгія). У дослідженнях доведено ефективність і безпечність призначення прегабаліну. З огляду на те, що ФБ має спільні патофізіологічні механізми з іншими нейропатичними больовими синдромами, прегабалін вважають ефективним засобом лікування ФБ [24].

За даними численних досліджень, прегабалін є ефективним у пацієнтів із різними типами нейропатичного болю в добових дозах 300, 450 і 600 мг. Доза 150 мг/добу здебільшого була неефективною [25]. Рекомендують починати лікування зі 150 мг/добу, розподілених на 2-3 прийоми. Через тиждень дозову слід збільшити до 300 мг. Через 2-3 тижні, за потреби, можна розглянути її підвищення до 450–600 мг [21]. Гнучкий режим дозування прегабаліну, який передбачає індивідуальний підбір дози в діапазоні 150–600 мг/добу залежно від досягнутого ефекту та переносності дає змогу ефективно полегшити біль і знизити частоту відмови від препарату [26].

Є багато повідомлень про застосування прегабаліну в лікуванні ФБ із позитивним результатом [27–29], але в огляді фармакологічної терапії ФБ [30] зазначено, що кількість якісних досліджень прегабаліну при ФБ є меншою порівняно з іншими нейропатичними розладами. На нашу думку, це можна пояснити тим, що поширеність ФБ в інших країнах, зокрема розвинених, є меншою, ніж поширеність інших болісних нейропатичних станів мирного часу, а також значно меншою порівняно із вітчизняними даними воєнного часу. Незважаючи на це, автори зазначеного огляду вважають призначення при ФБ габапентиноїдів, так само як ТЦА, дулоксетину й опіоїдів, виправданим.

Побічними ефектами габапентиноїдів переважно є запаморочення та сонливість, а також збільшення маси тіла, що може обмежувати їх тривалий прийом [31]. Запаморочення та сонливість здебільшого виникають упродовж першого тижня прийому прегабаліну, згодом поступово зменшуються і в більшості випадків регресують через 1 місяць від початку лікування [32]. Існують прості рекомендації, дотримання яких дає змогу значною мірою уникнути розвитку побічних явищ габапентиноїдів, зокрема прегабаліну. Рекомендовано починати лікування прегабаліном із прийому ввечері. Хоча в інструкції препарату зазначено можливість прийому з їжею або без їжі, початкову дозу краще приймати під час вечері. У деяких випадках одноразовий вечірній прийом 150 мг препарату дає змогу ефективно зменшити біль та поліпшити якість сну з мінімальними побічними реакціями. Якщо прийом прегабаліну в першій половині дня супроводжується значною сонливістю та/або запамороченням, то можливе асиметричне дозування – прийом більшої дози ввечері. Такий підхід має також патофізіологічне обґрунтування. Існує взаємозалежність між якістю сну та виразністю хронічного болю. Унаслідок поліпшення сну після прийому більших доз прегабаліну ввечері пацієнт може не потребувати значних доз препарату вдень. Численні дослідження ефективності прегабаліну при хронічному нейропатичному болю показали, що поліпшення сну значною мірою впливає на зменшення інтенсивності болю [32, 33].

Через занепокоєння та побоювання пацієнтів щодо можливих побічних ефектів габапентиноїдів лікар може призначити низькі, недостатньо ефективні дози препаратів, або пацієнти можуть недотримуватися призначеного режиму лікування. Запобігти поганим результатам лікування допоможе інформування пацієнтів про те, що адекватний контроль болю може потребувати деякий час, а побічні явища можуть бути мінімізовані завдяки дотриманню наведених вище рекомендацій і згодом регресувати [33, 34].

Оскільки ФБ є виснажливим больовим розладом, який у деяких випадках погано реагує на лікування, розглянемо можливість комбінованої терапії антинейропатичними засобами. D.R. Spiegel та співавт. [35] повідомили, що комбінований прийом дулоксетину 1 раз на день та прегабаліну двічі-тричі на день дає змогу значно зменшити інтенсивність ФБ і поступово (упродовж 2 тиж) відмовитися від прийому призначеного раніше морфіну сульфату. Добова доза дулоксетину становила 60 мг, прегабаліну – 450 мг. Схема титрування була такою: з 1-го дня прийом 30 мг дулоксетину в першій половині дня та прегабаліну по 50 мг тричі на день, починаючи з 4-го дня, прийом 60 мг дулоксетину в першій половині дня та прегабаліну по 100 мг тричі на день, з 8-го дня й надалі прийом прегабаліну по 150 мг вранці та 300 мг увечері. Багатонаціональне подвійно сліпе паралельно-групове дослідження COMBO-DN study [36], проведене за участі 804 пацієнтів, показало, що результати терапії периферичного нейропатичного болю комбінацією середніх доз дулоксетину (60 мг/добу) і прегабаліну (300 мг/добу) були дещо кращими за результати монотерапії цими лікарськими засобами в максимальних добових дозах (120 та 600 мг/добу відповідно). На думку авторів, комбінована терапія нейропатичного болю дулоксетином і прегабаліном є ефективною, безпечною, добре переноситься, та дає

змогу уникнути побічних ефектів препаратів, якщо клінічна ситуація потребує їхніх максимальних доз у випадку монотерапії.

Антиконвульсанти. Протисудомні засоби допомагають зменшити нейропатичний біль шляхом стабілізації гіперзбудливих мембран нейронів.

Карбамазепін, який традиційно застосовують для тригемінальної невралгії, продемонстрував потенціал у лікуванні ФБ. Деякі повідомлення про випадки та невеликі дослідження показують, що він може зменшити інтенсивність болю шляхом модуляції натрієвих каналів у гіперзбудливих нейронах. Однак профіль його побічних ефектів (запаморочення, втома та гепатотоксичність) обмежує його використання [21].

Окскарбазепін є структурною похідною карбамазепіну, має подібний механізм дії, але з кращим профілем побічних ефектів. Його оцінювали для лікування нейропатичного болю. Деякі дослідження засвідчили переваги цього препарату при ФБ. Проте бракує якісних рандомізованих контрольованих досліджень [21, 37].

Топірамат використовують для профілактики мігрені та епілепсії. Його також досліджували для лікування нейропатичного болю, зокрема ФБ. Він діє на натрієві та кальцієві канали, модулюючи ГАМК-ергічну передачу. Деякі дослідження свідчать про зменшення тяжкості ФБ, але значні побічні ефекти (когнітивні порушення та втрата маси тіла) можуть обмежити його клінічне застосування [38].

Опіоїди. Сильні опіоїди залишаються суперечливим методом лікування ФБ через перестороги щодо переносності, залежності та довгострокової ефективності. Оксикодон, потужний агоніст μ -опіоїдних рецепторів, вивчено щодо його переваг при ФБ. Кокранівський огляд виявив, що опіоїди, зокрема оксикодон, забезпечували полегшення болю, але були пов'язані з побічними ефектами, такими як запори, сонливість і пригнічення дихання [19]. Ефективність морфіну також досліджували. Установлено, що він забезпечує короточасну знеболювальну дію, але спричиняє залежність та асоціюється з різною переносністю. Опіоїди слід розглядати лише у тяжких випадках ФБ, за неефективності інших методів лікування.

Трамадол є атипичним анальгетиком, що діє через два основні механізми: 1) опіоїдний ефект – слабкий агоніст μ -опіоїдних рецепторів, що забезпечує знеболювання; 2) модуляція дії нейромедіаторів – гальмує зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну, що сприяє антиноцицептивному ефекту і зменшує інтенсивність нейропатичного болю. Завдяки цим механізмам трамадол є перспективним засобом для лікування ФБ, оскільки він не лише зменшує больові відчуття, а й впливає на нейропластичні зміни, що лежать в основі патологічної больової імпульсації. N.B. Finnegr та співавт. [31] показали, що трамадол забезпечує помірне полегшення болю при нейропатичних больових станах, зокрема при ФБ. Зазвичай йому віддають перевагу над сильнішими опіоїдами через менший ризик залежності та менші побічні ефекти, такі як нудота та запаморочення.

Дослідження ефективності трамадолу при ФБ демонструють такі результати:

- в оглядах фармакологічного лікування ФБ трамадол згадано як засіб, що може бути ефективним у частини пацієнтів, особливо в тих, у кого біль

має змішаний (ноцицептивний та нейропатичний) компонент [19, 39];

- деякі клінічні дослідження свідчать, що трамадол може бути корисним для зменшення інтенсивності болю, але його ефективність є менш виразною порівняно з традиційними опіоїдами (наприклад, морфіном) або препаратами групи NMDA-антагоністів [19];

- поєднання трамадолу з антиконвульсантами (наприклад, габапентином) або антидепресантами може давати кращий ефект, ніж монотерапія [39].

Стандартне дозування трамадолу для лікування хронічного болю становить 50–100 мг кожні 6–8 год (максимальна добова доза – 400 мг). При застосуванні в пацієнтів із ФБ рекомендовано починати з мінімальної дози з поступовим титруванням для оцінки ефективності та переносності. Побічними ефектами є нудота, запаморочення, сухість у роті, седативний ефект.

Антагоністи рецепторів NMDA (кетамін і мепантин).

Антагоністи рецепторів NMDA, такі як кетамін і мепантин, досліджували як потенційні засоби лікування ФБ з огляду на роль цих рецепторів у центральній сенситизації. Кетамін, який вводять внутрішньовенно, продемонстрував знеболювальну дію в пацієнтів із ФБ. Однак його використання обмежене значними психотоміметичними побічними ефектами (галюцинації та седативний ефект) [19,30,39,40]. Мепантин, антагоніст рецепторів NMDA, який використовують переважно для лікування хвороби Альцгеймера, продемонстрував обмежену ефективність при ФБ без значного полегшення болю порівняно з плацебо [19]. Необхідно провести дослідження, щоб визначити тривалу користь і безпечність антагоністів рецепторів NMDA.

Ботулінічний нейротоксин типу А (БНТ-А). Огляд можливостей БНТ-А в лікуванні нейропатичного болю міститься в 2-му виданні монографії професора Єльського університету Багмана Джаббарі «Лікування больових розладів ботулінічним токсином» [41], а також у недавно поданому нами до публікації «Українському національному консенсусі з ботулінотерапії нейропатичного болю». Бажаючі ознайомитися з патофізіологічними основами методу, показаннями до застосування, технічними деталями та дозуванням БНТ-А при ФБ зможуть звернутися до цього документа.

Інтервенційне лікування фантомного болю

Існує широкий спектр інтервенційних методів лікування ФБ. Вони можуть бути надзвичайно корисними, якщо медикаментозне лікування є недостатньо ефективним або супроводжується нестерпними побічними ефектами.

За наявності в куксі міофасціальних тригерних точок можна отримати позитивний ефект від їх ін'єкцій. Підґрунтя є те, що *ін'єкції тригерних точок* полегшують міофасціальний біль, зменшуючи м'язові спазми, збільшуючи діапазон рухів і поліпшуючи кровообіг. Основний принцип цього лікування – розрив циклу спазм–біль–спазм у м'язах. Дослідження з участю 21 пацієнта виявило значне зменшення болю за візуальною аналоговою шкалою після ін'єкцій місцевих анестетиків у тригерні точки кукси впродовж 5 тиж у більшості пацієнтів із болем після ампутації [42].

Блокади периферичних нервів широко використовують для тимчасового полегшення болю

при ФБ. Вони передбачають введення місцевих анестетиків, часто в поєднанні з іншими препаратами, такими як клонідин або стероїди, для блокування ноцицептивної передачі сигналів. Показано, що регіональні блокади сідничого та стегнового нервів забезпечують тимчасове полегшення, але їхні ефекти зазвичай короточасні, що потребує повторних ін'єкцій для отримання стійкого результату. Іншим підходом до лікування ФБ у кінцівках може бути безперервна блокада периферичних нервів. Дослідження показало, що 6-денна перинеуральна інфузія ропівакаїну може зменшити ФБ щонайменше на 1 міс, а в деяких пацієнтів – на 6–12 міс [43].

Запропоновано кілька малоінвазивних втручань на невромах кукси для лікування резистентних випадків ФБ. Одним із таких можливих втручань є *хімічний нейролізис*. Ця процедура передбачає введення алкоголю або фенолу в неврони кукси під ультразвуковим контролем, щоб спричинити дегенерацію нервової тканини з подальшим полегшенням болю. Х. Zhang і співавт. (2017) дослідили цю техніку та повідомили, що 54% пацієнтів відчули значне зменшення болю після 1–3 ін'єкцій спирту. У пацієнтів, які не відповіли на лікування, полегшення болю досягнуто за допомогою радіочастотної абляції невром [44]. Використання ін'єкцій фенолу під ультразвуковим контролем було проспективно оцінено у 82 пацієнтів. У всіх досліджуваних спостерігалось помітне поліпшення, а 12% пацієнтів зовсім не відчували болю після 1–3 процедур. Характерною особливістю результатів лікування була низька частота ускладнень (5% незначних та 1,3% великих) [45]. Хоча нейролізис є ефективним, з часом після нього може відбутися регенерація нерва, що потенційно може призвести до рецидиву болю.

Радіочастотні процедури. Радіочастотна абляція – це поширена інтервенційна техніка, яка застосовує передачу теплової енергії до нервової тканини для модуляції передачі болю. Хоча доведено ефективність радіочастотних абляцій нервових структур у лікуванні багатьох больових синдромів, вони можуть супроводжуватися розвитком небажаних побічних явищ та ускладнень (неповна денервація ділянки тіла чи органа, які є джерелом болю, порушення чутливості та рухової функції, підсилення симптоматики внаслідок хаотичної регенерації нервів, утворення невром і розвиток деаферентаційного болю) [46]. Уникнути цих небажаних подій можна, застосовуючи радіочастотне лікування в пульсовому (або в імпульсному, як його часто називають у вітчизняній літературі) режимі. Ми віддаємо перевагу такому перекладу терміна «pulsed radiofrequency», як «пульсове радіочастотне лікування (ПРЛ)». На відміну від традиційної термічної радіочастотної абляції, яка руйнує нервові волокна, ПРЛ забезпечує передачу енергії у вигляді окремих контрольованих сплесків, не завдаючи постійних пошкоджень.

Метод ПРЛ є удосконаленням традиційних радіочастотних абляцій для забезпечення меншої деструкції тканин. Для цього електричний струм із частотою радіохвиль 500 кГц подається на кінчик канюлі як послідовність окремих електричних сплесків тривалістю 5–20 мс, регулярно повторюваних із частотою 2–5 Гц. За такого режиму температура канюлі не перевищує 42°C, що забезпечує від термокоагуляції білки нервових волокон і дає

змогу зберегти рухову функцію та чутливість. Лікувальний ефект ПРЛ досягається селективним впливом електричного поля на тонкі немієлінізовані й слабкомієлінізовані волокна, зокрема модуляцією синаптичної трансмісії та збудливості С-волокон, які відповідають за температурну й больову чутливість і залучені в розвиток більшості нейропатичних больових синдромів [47–49].

У двох оглядах літератури [46,50] узагальнено висновки численних публікацій щодо механізмів лікувальної дії ПРЛ. До таких механізмів належать пошкодження ноцицептивних волокон С і Аδ на мікроскопічному рівні (набряк ендоневрію спостерігається протягом тижня після лікування), молекулярні зміни (деактивація мікроглії в задніх рогах спинного мозку, зниження рівня прозапальних цитокінів, збільшення продукції мРНК прекурсорів ендогенних опіоїдів, модуляція активності пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну, зміни активності йонних каналів, зокрема збільшення експресії Na⁺/K⁺-каналів), зміни активності нейронів (активація низхідних антиноцицептивних серотонінергічних, норадренергічних та ГАМК-ергічних шляхів, гальмування збудливості аферентних С-волокон) і зрештою тривале пригнічення больової сигналізації (знеболювальний ефект ПРЛ може тривати кілька місяців).

Публікації свідчать про позитивні результати ПРЛ при ФБ, резистентному до медикаментозного лікування. Описано клінічний випадок застосування ПРЛ при тяжкому ФБ у 63-річної пацієнтки з ФБ і болем у куксі після ампутації нижньої кінцівки нижче за коліно, що тривали 4 роки [51]. Інтенсивність болю становила 6–8 за числовою шкалою болю. Після безуспішних спроб медикаментозного лікування (габапентин, прегабалін, гідроксон, метадон, морфін) проведено ПРЛ сіничного нерва (2 цикли тривалістю 120 с із температурою 42°C, тривалістю імпульсів 20 мс і частотою 2 пульси/с). Больові відчуття припинилися, що дало змогу припинити прийом опіоїдних препаратів. Через 4 міс через повернення болю процедуру було виконано повторно.

М. West та Н. Wu (2010) [52] повідомили про успішне застосування ПРЛ у чотирьох пацієнтів, яким радіочастотну канюлю встановлювали під місцевою анестезією у відмічену перед інтервенцією найчутливішу при пальпації точку неврови. Після процедури всі пацієнти відзначили суттєве зменшення болю в куксі, яке зберігалось впродовж 6 міс. У двох пацієнтів також суттєво зменшився ФБ. Пацієнти повідомили про поліпшення функціонального стану, кращу переносність протезів і зменшення прийому пероральних аналгетиків.

А. Kumar та співавт. (2024) [53] опублікували серію з 10 клінічних випадків рефрактерного ФБ після ампутації верхніх кінцівок. Після діагностичної блокади пацієнтам виконували ПРЛ зірчастого вузла. Значне зменшення ФБ і функціональне поліпшення відзначені через 1 тиж, 1 та 3 міс після процедури. Лікування не супроводжувалося побічними ефектами.

У пілотному дослідженні S. Pu та співавт. (2020) [54] вивчали ефективність ПРЛ невром кукси під ультразвуковим контролем. Установлено, що у 82,4% пацієнтів із болем у куксі та 69,2% із ФБ суттєво зменшився біль без серйозних ускладнень.

Наведені результати свідчать про те, що радіочастотні методи є потенційно ефективною

лікувальною опцією для пацієнтів із ФБ, особливо тих, які не реагують на фармакологічну терапію.

Нейромодуляція в лікуванні фантомного болю

Методи нейромодуляції (стимуляція спинного мозку та периферичних нервів, транскраніальна магнітна стимуляція, глибока стимуляція мозку) спрямовані на зміну нейронної активності на спінальному або кірковому рівні для полегшення хронічного болю.

Стимуляція спинного мозку (spinal cord stimulation (SCS)) передбачає імплантацію електродів в епідуральний простір для доставки електричних імпульсів до задніх стовпів спинного мозку. Виявлено, що шляхом модуляції передачі болю SCS зменшує ФБ у деяких пацієнтів. У систематичному огляді М. Corbett та співавт. (2018) [55] проаналізували численні дослідження SCS і повідомили про значне полегшення болю в пацієнтів із хронічним ФБ. Автори зазначили, що наявність болю в залишку кінцівки є потужним предиктором успіху SCS, припустивши, що SCS може бути ефективнішим для пацієнтів із поєднанням ФБ і болю в куксі.

Стимуляція периферичних нервів (peripheral nerve stimulation (PNS)) є ще одним перспективним підходом, особливо для пацієнтів із болем, пов'язаним із невровою. Ця техніка передбачає розміщення електродів поблизу уражених периферичних нервів для модуляції відчуття болю. R. Pagan-Rosado та співавт. (2023) [56] продемонстрували, що PNS є перспективною методикою нейромодуляції, яку можна використовувати для лікування рефрактерних випадків хронічного болю, зокрема післяампу-таційного болю.

У кількох дослідженнях вивчали неінвазивні та інвазивні методи стимуляції мозку при ФБ.

Транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС) – це неінвазивний метод, який використовує магнітні імпульси для модуляції збудливості кори головного мозку. Метааналіз, проведений К. Pacheco-Barríos та співавт. (2020) [57], виявив, що ТМС постійним струмом над первинною руховою корою значно зменшує симптоми ФБ, а ефекти зберігаються до одного тижня після стимуляції.

Глибока стимуляція мозку (*deep brain stimulation (DBS)*) спрямована на глибокі структури мозку, такі як таламус і навколводопровідна сіра речовина, для модуляції відчуття болю. М. Corbett та співавт. (2018) проаналізували доступну літературу щодо застосування DBS у лікуванні ФБ і виявили, що вона забезпечує тривале полегшення болю в 73% пацієнтів. Проте інвазивний характер методу обмежує його широке впровадження [55].

Стимуляція рухової кори головного мозку (motor cortex stimulation (MCS)) передбачає імплантацію електродів над руховою корою головного мозку для переривання нейронної активності, пов'язаної з болем. Дослідження показують, що MCS є ефективною для пацієнтів із резистентним до лікування ФБ, хоча необхідно провести дослідження для оптимізації параметрів стимуляції [57].

Наведені дані свідчать про те, що інтервенційні методи та техніки нейромодуляції значно розширюють можливості лікування ФБ, особливо в пацієнтів, які не реагують на фармакологічну терапію. Радіочастотні методики, зокрема ПРЛ,

продемонстрували ефективність щодо зменшення як ФБ, так і болю в куксі, поєднуючи тривале полегшення з мінімальною інвазивністю. Техніки нейромодуляції, зокрема SCS, ТМС і DBS, є перспективними для модулювання шляхів болю на спінальному та кірковому рівнях. Однак, незважаючи на обладдйливі результати, слід провести дослідження для створення стандартизованих протоколів лікування та оптимізації критеріїв відбору пацієнтів. Великі рандомізовані контрольовані дослідження необхідні для підтвердження ефективності цих підходів і вивчення комбінованих методів лікування, які поєднують переваги консервативної терапії, сучасних засобів реабілітації та інтервенційних і нейрохірургічних втручань для поліпшення клінічних результатів.

Висновки

Фантомний біль залишається однією з найскладніших форм нейропатичного болю, що значно погіршує якість життя пацієнтів з ампутованими кінцівками. Незважаючи на численні дослідження, патофізіологічні механізми цього стану вивчено не повністю, що ускладнює вибір ефективної терапії. Аналіз сучасних даних свідчить про те, що комплексний підхід, який поєднує фармакологічні та інтервенційні методи лікування, є найперспективнішим.

Із фармакологічних засобів, габапентиноїди, антиконвульсанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну показали помірну ефективність у зниженні інтенсивності ФБ. Інтервенційні методи, такі як блокади периферичних нервів, радіочастотні процедури та нейромодуляція, демонструють високу ефективність у випадках рефрактерного болю, забезпечуючи тривале полегшення з мінімальними побічними ефектами.

Персоналізований підхід до лікування ФБ, який урахує індивідуальні особливості пацієнта, характер болю та наявні чинники ризику, є ключовим для досягнення оптимальних результатів. Необхідно провести рандомізовані контрольовані дослідження для уточнення патофізіології ФБ і визначення найефективніших комбінацій терапії.

З огляду на сучасні реалії та зростання кількості пацієнтів з ампутаціями внаслідок воєнних дій, розробка стандартів лікування ФБ є пріоритетним завданням для української медичної спільноти. Проведення великих досліджень і впровадження інноваційних методів лікування дадуть змогу значно поліпшити якість життя пацієнтів та зменшити тягар цього виснажливого стану.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

References

- Limakatso K, Bedwell GJ, Madden VJ, Parker R. The prevalence and risk factors for phantom limb pain in people with amputations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0240431. doi: 10.1371/journal.pone.0240431
- Stankevicius A, Wallwork SB, Summers SJ, Hordacre B, Stanton TR. Prevalence and incidence of phantom limb pain, phantom limb sensations and telescoping in amputees: A systematic rapid review. *Eur J Pain*. 2021 Jan;25(1):23-38. doi: 10.1002/ejp.1657
- Ishigami S, Boctor C. Epidemiology and risk factors for phantom limb pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024 Aug 21;5:1425544. doi: 10.3389/fpain.2024.1425544
- Ziegler-Graham K, MacKenzie EJ, Ephraim PL, Travison TG, Brookmeyer R. Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Mar;89(3):422-9. doi: 10.1016/j.apmr.2007.11.005
- Yin Y, Zhang L, Xiao H, Wen CB, Dai YE, Yang G, Zuo YX, Liu J. The pre-amputation pain and the postoperative deafferentation are the risk factors of phantom limb pain: a clinical survey in a sample of Chinese population. *BMC Anesthesiol*. 2017 May 26;17(1):69. doi: 10.1186/s12871-017-0359-6
- Münger M, Pinto CB, Pacheco-Barrios K, Duarte D, Enes Gunduz M, Simis M, Battistella LR, Fregni F. Protective and Risk Factors for Phantom Limb Pain and Residual Limb Pain Severity. *Pain Pract*. 2020 Jul;20(6):578-587. doi: 10.1111/papr.12881
- Penna A, Konstantatos AH, Cranwell W, Paul E, Bruscinio-Raiola FR. Incidence and associations of painful neuroma in a contemporary cohort of lower-limb amputees. *ANZ J Surg*. 2018 May;88(5):491-496. doi: 10.1111/ans.14293
- de Lange JWD, Hundepool CA, Power DM, Rajaratnam V, Duraku LS, Zuidam JM. Prevention is better than cure: Surgical methods for neuropathic pain prevention following amputation - A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Mar;75(3):948-959. doi: 10.1016/j.bjps.2021.11.076
- Gallagher P, Allen D, Maclachlan M. Phantom limb pain and residual limb pain following lower limb amputation: a descriptive analysis. *Disabil Rehabil*. 2001 Aug 15;23(12):522-30. doi: 10.1080/09638280010029859
- Dietrich C, Nehrlich S, Seifert S, Blume KR, Miltner WHR, Hofmann GO, Weiss T. Leg Prosthesis With Somatosensory Feedback Reduces Phantom Limb Pain and Increases Functionality. *Front Neurol*. 2018 Apr 26;9:270. doi: 10.3389/fneur.2018.00270
- Griffin SC, Alphonso AL, Tung M, Finn S, Perry BN, Hill W, O'Connell C, Hanling SR, Goff BJ, Pasquina PF, Tsao J. Characteristics of phantom limb pain in U.S. civilians and service members. *Scand J Pain*. 2021 Sep 16;22(1):125-132. doi: 10.1515/sjpain-2021-0139
- Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: results of a national survey. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Oct;86(10):1910-9. doi: 10.1016/j.apmr.2005.03.031
- Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Czerniecki JM, Robinson LR. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain*. 2002 Jan;95(1-2):133-42. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00390-6
- Morgan SJ, Friedly JL, Amtmann D, Salem R, Hafner BJ. Cross-Sectional Assessment of Factors Related to Pain Intensity and Pain Interference in Lower Limb Prosthesis Users. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017 Jan;98(1):105-113. doi: 10.1016/j.apmr.2016.09.118
- Stone AB, Hollmann MW, Terwindt LE, Lirk P. Chronic post amputation pain: pathophysiology and prevention options for a heterogenous phenomenon. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023 Oct 1;36(5):572-579. doi: 10.1097/ACO.0000000000001298
- Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*. 2022 Oct;25(7):E941-E957.
- Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jan;85(1):1-6. doi: 10.1016/s0003-9993(03)00476-3
- Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*. 2012 Jan;52(1):6-17. doi: 10.1177/0091270010394852
- Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2011 Dec 7;(12):CD006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 14;10:CD006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub3
20. Qi HX, Stepniowska I, Kaas JH. Reorganization of primary motor cortex in adult macaque monkeys with long-standing amputations. *J Neurophysiol.* 2000 Oct;84(4):2133-47. doi: 10.1152/jn.2000.84.4.2133
 21. Malik, Tariq, ed. *Practical Chronic Pain Management. A Case-Based Approach.* Springer, Switzerland, 2020.
 22. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev.* 2005 Sep-Oct;42(5):645-54. doi: 10.1682/jrrd.2005.05.0082
 23. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med.* 2002 Sep-Oct;27(5):481-6. doi: 10.1053/rapm.2002.35169
 24. Urits I, Seifert D, Seats A, Giacomazzi S, Kipp M, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. Treatment Strategies and Effective Management of Phantom Limb-Associated Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jul 29;23(9):64. doi: 10.1007/s11916-019-0802-0
 25. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 23;1:CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
 26. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain.* 2008 Nov;9(11):1006-17. doi: 10.1016/j.jpain.2008.05.014
 27. Bornemann-Cimentini H, Dorn C, Rumpold-Seitlinger G. Early Onset and Treatment of Phantom Limb Pain Following Surgical Amputation. *Pain Med.* 2017 Dec 1;18(12):2510-2512. doi: 10.1093/pm/pnx111
 28. Marcial KMG, Arcilla MVRV. A Novel Approach in Treating Phantom Limb Pain Using Erector Spinae Plane Block. *Acta Med Philipp.* 2024 May 23;58(9):44-47. doi: 10.47895/amp.v58i9.8821
 29. Wössner S, Weber K, Steinbeck AC, Oberhauser M, Feueracker M. Pregabalin as adjunct in a multimodal pain therapy after traumatic foot amputation - A case report of a 4-year-old girl. *Scand J Pain.* 2017 Oct;17:146-149. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.001
 30. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep.* 2021 Jan 15;6(1):e888. doi: 10.1097/PR9.0000000000000888
 31. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
 32. Arnold LM, McCarberg BH, Clair AG, Whalen E, Thomas N, Jorga A, Pauer L, Vissing R, Park PW. Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad Med.* 2017 Nov;129(8):921-933. doi: 10.1080/00325481.2017.1384691
 33. Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, Rey RD, Schug SA, Jensen TS, Tölle TR, Ushida T, Whalen E. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. *Postgrad Med.* 2021 Jan;133(1):1-9. doi: 10.1080/00325481.2020.1857992
 34. Huffman CL, Goldenberg JN, Weintraub J, Sanin L, Driscoll J, Yang R, Chew ML, Scavone JM. Efficacy and Safety of Once-Daily Controlled-Release Pregabalin for the Treatment of Patients With Postherpetic Neuralgia: A Double-Blind, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Pain.* 2017 Jul;33(7):569-578. doi: 10.1097/AJP.0000000000000445
 35. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010 Mar-Apr;32(2):228.e5-7. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.05.012
 36. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013 Dec;154(12):2616-2625. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.043
 37. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 2;12(12):CD007963. doi: 10.1002/14651858.CD007963.pub3
 38. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 30;2013(8):CD008314. doi: 10.1002/14651858.CD008314.pub3
 39. Hall N, Eldabe S. Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain.* 2018 Nov;12(4):202-207. doi: 10.1177/2049463717747307
 40. Israel JE, St Pierre S, Ellis E, Hanukaai JS, Noor N, Varrassi G, Wells M, Kaye AD. Ketamine for the Treatment of Chronic Pain: A Comprehensive Review. *Health Psychol Res.* 2021 Jul 10;9(1):25535. doi: 10.52965/001c.25535
 41. Jabbari B. *Botulinum toxin treatment of pain disorders. Second Edition.* New York, USA: Springer; 2022.
 42. Reiestad F, Kulkarni J. Role of myofascial trigger points in post-amputation pain: causation and management. *Prosthet Orthot Int.* 2013 Apr;37(2):120-3. doi: 10.1177/0309364612447807
 43. Iffeld BM, Khatibi B, Maheshwari K, Madison SJ, Esa WAS, Mariano ER, Kent ML, Hanling S, Sessler DI, Eisenach JC, Cohen SP, Mascha EJ, Ma C, Padwal JA, Turan A; PAINfRE Investigators. Ambulatory continuous peripheral nerve blocks to treat postamputation phantom limb pain: a multicenter, randomized, quadruple-masked, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2021 Mar 1;162(3):938-955. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002087
 44. Zhang X, Xu Y, Zhou J, Pu S, Lv Y, Chen Y, Du D. Ultrasound-guided alcohol neurolysis and radiofrequency ablation of painful stump neuroma: effective treatments for post-amputation pain. *J Pain Res.* 2017 Feb 3;10:295-302. doi: 10.2147/JPR.S127157
 45. Gruber H, Glodny B, Kopf H, Bendix N, Galiano K, Strasak A, Peer S. Practical experience with sonographically guided phenol instillation of stump neuroma: predictors of effects, success, and outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 May;190(5):1263-9. doi: 10.2214/AJR.07.2050
 46. Jorge DMF, Huber SC, Rodrigues BL, Da Fonseca LF, Azzini GOM, Parada CA, Paulus-Romero C, Lana JFSD. The Mechanism of Action between Pulsed Radiofrequency and Orthobiologics: Is There a Synergistic Effect? *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 3;23(19):11726. doi: 10.3390/ijms231911726
 47. Mercadal B, Vicente R, Ivorra A. Pulsed radiofrequency for chronic pain: In vitro evidence of an electroporation mediated calcium uptake. *Bioelectrochemistry.* 2020 Dec;136:107624. doi: 10.1016/j.bioelechem.2020.107624
 48. Vallejo R, Tilley DM, Williams J, Labak S, Aliaga L, Benyamin RM. Pulsed radiofrequency modulates pain regulatory gene expression along the nociceptive pathway. *Pain Physician.* 2013 Sep-Oct;16(5):E601-13.
 49. Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017 Oct;30(5):577-582. doi: 10.1097/ACO.0000000000000502
 50. Park D, Chang MC. The mechanism of action of pulsed radiofrequency in reducing pain: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2022 Jul;39(3):200-205. doi: 10.12701/jyms.2022.00101
 51. Wilkes D, Ganceres N, Solanki D, Hayes M. Pulsed radiofrequency treatment of lower extremity phantom limb pain. *Clin J Pain.* 2008 Oct;24(8):736-9. doi: 10.1097/

- AJP.0b013e318170d758
52. West M, Wu H. Pulsed radiofrequency ablation for residual and phantom limb pain: a case series. *Pain Pract.* 2010 Sep-Oct;10(5):485-91. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00353.x
53. Kumar A, Kantha M, Goyal S, Atter P. Ultrasound-guided pulsed radiofrequency ablation of stellate ganglion in upper-extremity phantom limb pain: a case series. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2024 Oct;19(4):349-352. doi: 10.17085/apm.24035
54. Pu S, Wu J, Han Q, Zhang X, Lv Y, Xu Y, Li C, Du D. Ultrasonography-Guided Radiofrequency Ablation for Painful Stump Neuromas to Relieve Postamputation Pain: A Pilot Study. *J Pain Res.* 2020 Dec 18;13:3437-3445. doi: 10.2147/JPR.S283986
55. Corbett M, South E, Harden M, Eldabe S, Pereira E, Sedki I, Hall N, Woolacott N. Brain and spinal stimulation therapies for phantom limb pain: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2018 Nov;22(62):1-94. doi: 10.3310/hta22620
56. Pagan-Rosado R, Smith BJ, Smither FC, Pingree MJ, D'Souza RS. Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Phantom Limb Pain: A Case Series. *Case Rep Anesthesiol.* 2023 Mar 6;2023:1558183. doi: 10.1155/2023/1558183
57. Pacheco-Barrios K, Meng X, Fregni F. Neuromodulation Techniques in Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Med.* 2020 Oct 1;21(10):2310-2322. doi: 10.1093/pm/pnaa039