

УДК 616-089.5:547

*А. Е. Карелов, Д. А. Захаров, К. М. Лебединский, Д. А. Семенов***НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ: ПУРИНОВАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ***Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Развитие новых технологий в хирургии, способствующее проведению лечебных мероприятий более тяжелому контингенту больных, укорочению восстановительного периода после операции, уменьшению частоты послеоперационных осложнений, ставит перед анестезиологией важную задачу поддержания заданного темпа улучшения качества хирургического лечения. Применение новых технологий в операционной повышает планку требований к анестезии и побуждает совершенствовать методы и подходы к её выполнению.

Включение в арсенал анестезиолога новых короткодействующих препаратов — гипнотика пропофола, ингаляционного анестетика севофлюрана, недеполяризующего миорелаксанта мивакуриума — существенно облегчает управление общей анестезией, обеспечивая условия для жесткого контроля над ней и практически полного отсутствия влияния какого-либо из её компонентов на функционирование органов и систем организма в послеоперационном периоде.

Выполнению идеально контролируемой анестезии препятствуют обстоятельства, связанные с обеспечением анальгетического компонента общей анестезии. Причина их кроется в том, что все современные методы обезболивания имеют те или иные ограничения из-за серьезных побочных эффектов. В отношении анальгезии может быть использован тот же подход, который применяют для гипнотиков и миорелаксантов. Анестезиологи развитых западных стран имеют возможность применить короткодействующий агонист опиоидных рецепторов ремифентанил. Но, с одной стороны, для отечественных специалистов этот препарат недоступен из-за отсутствия разрешения на его применение. С другой стороны, необходимо помнить, что при прекращении инфузии ремифентанила исчезают как его побочные эффекты, так и необходимая анальгезия, что нивелирует его положительные свойства, обусловленные быстрой биодegradацией. При использовании же традиционного опиоидного анальгетика фентанила, наряду с мощной анальгезией, нередко проявляются его побочные эффекты. Отсюда понятно, что к выбору анальгетического компонента общей анестезии следует предъявлять несколько иные требования, чем в отношении гипнотиков и миорелаксантов. Так или иначе, но очевидно, что анестезиологу сегодня требуется препарат, который, не обладая серьезными побочными эффектами, обеспечивал бы достаточный уровень обезболивания как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Побочные эффекты агонистов опиоидных рецепторов могут быть нивелированы применением нового класса анальгетических средств — пуриновых агонистов. Помимо высококачественного обезболивающего эффекта, эти препараты имеют уникальную

совокупность свойств, выделяющую их из массы веществ, обладающих анальгетическим действием. Во-первых, пурины, как и опиаты, представляют естественную антиноцицептивную систему. Это обуславливает хорошую переносимость препаратов, их большую терапевтическую широту, а также отсутствие токсичности продуктов их метаболизма.

Во-вторых, ультракороткий период полужизни пуриновых препаратов, длительность которого, по данным некоторых авторов, колеблется в интервале от 1 до 10 сек [1, 2], обеспечивает высокую управляемость их эффектами. Это значит, что для нивелирования развившихся побочных эффектов требуется лишь снизить темп введения препарата или, в некоторых случаях, прекратить его инфузию.

В-третьих, удивительно, но, несмотря на быстрый метаболизм, обезболивающий эффект пуринов, постепенно регрессируя, удерживается длительное время [3]. Объяснение этого факта пока не найдено. Предполагается, что в реализации феномена лежит длительное изменение функционирования ионных каналов в результате каскада реакций, вызванного активацией пуриновых рецепторов, и устойчивого фосфорилирования заинтересованных протеинов. Возможным является и то, что после проникновения в центральную нервную систему, в т.ч. в спинномозговую жидкость, пуриновые агонисты оказываются в среде с низкой концентрацией ферментов, участвующих в их биодеградации. Это обстоятельство позволяет пуриновым препаратам более длительно воздействовать на рецепторы на сегментарном и супрасегментарном уровнях, что и обуславливает развитие вышеуказанного феномена.

В-четвертых, использование этой методики позволяет успешно бороться с центральной сенситизацией нейронов, которая, по мнению некоторых авторов, определяет тяжесть послеоперационного болевого синдрома [4]. Предварительное введение пуринов или наркотических препаратов, т.е. до ноцицептивного раздражения, противодействует развитию сенситизации, предотвращая расширение области гипералгезии. Однако, в ситуации с уже имеющейся нейрональной сенситизацией терапевтической эффективностью обладают только агонисты пуриновых рецепторов [5].

Наконец, еще одно выгодное отличие от наркотических анальгетиков заключается в отсутствие негативного влияния на дыхание со стороны агонистов пуриновых рецепторов. Депрессия дыхания является одним из наиболее значимых побочных эффектов опиоидов; пуриновые препараты, наоборот, обладают действием похожим на эффекты дыхательных analeптиков [2]. Таким образом, применение пуриновой анальгезии может ускорять перевод пациентов на самостоятельное дыхание после окончания операции.

Перед внедрением этого метода в клиническую практику была проведена длительная кропотливая работа по изучению механизмов действия агонистов пуриновых рецепторов. Первые упоминания об анальгетических свойствах пуриновых препаратов датируются началом 1980-х годов. Причиной, приведшей к такому интересному и значимому результату, послужили исследования предшествующего десятилетия, выявившие широчайшую сеть пуриновых рецепторов. Детальное изучение эффектов, связанных с взаимодействием этих рецепторов со специфическими лигандами, позволило обнаружить и обезболивающее действие пуриновых агонистов. Дальнейшие исследования привели к выявлению центральных и периферических механизмов анальгетической активности пуринов.

Рассматривая вопрос о центральных механизмах пуриновой анальгезии, выделяют эффекты, развивающиеся на сегментарном уровне и в супрасегментарных отделах ЦНС. Было продемонстрировано, что аденозин ингибирует залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов, которая считается отражением меры активации афферентных путей. Это ингибирование развивается, по крайней

мере, частично, за счет открытия калиевых каналов с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала [7].

Ещё раньше были вскрыты пресинаптические механизмы антиноцицептивного действия аденозина. Так, Phillis J. W. с соавт. еще в 1978 году продемонстрировали этот феномен для первичных афферентных терминалей на уровне спинного мозга [8], а в последующем было показано, что аденозин тормозил высвобождение ноцицептивных медиаторов — глутамата, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина [9, 10].

Сегодня нет данных о точной локализации пуринаргического антиноцицептивного центра в ЦНС, но существование такого центра косвенно подтверждается рядом работ [11–13].

Установленным фактом является противовоспалительное действие пуринов, которое развивается большей частью на периферии и вносит весомый вклад в их анальгетический эффект в целом [14]. Существенную роль в развитии пуриновой анальгезии играет не прямой противовоспалительный эффект, заключающийся в улучшении микроциркуляции, в особенности на уровне сосудов диаметром менее 20 мкм [9]. В результате срыва воспалительной вазоконстрикции вымываются медиаторы воспаления — простагландины, гистамин, брадикинин, серотонин, субстанция Р и др. — и невоспалительные альгогены — протоны, ионы калия, — вызывающие феномен периферической сенситизации, что ведет к повышению порога возбуждения свободных нервных окончаний и деактивации молчащих ноцицепторов.

Серией экспериментов на животных показано, что системное и субдуральное введение пуриновых агонистов позволило снизить минимальную альвеолярную концентрацию мощных ингаляционных анестетиков [16, 17]. Было также продемонстрировано значительное снижение интенсивности болевого синдрома после выполнения формалинового теста, вызывающего асептическое воспаление, при развитии термической гиперальгезии после повреждения нерва, при стрихнин- и простагландин-опосредованной гиперальгезии или аллодинии [18]. Таким образом, предварительные экспериментальные исследования подтвердили наличие мощного антиноцицептивного эффекта у агонистов пуриновых рецепторов, который, с одной стороны, достигался при системном и субдуральном пути введения и, с другой стороны, выявлялся и при остром, и при хроническом типах боли. Эти положительные результаты стали отправной точкой к началу клинических испытаний.

При переходе к клинической стадии изучения пуриновой анальгезии одним из принципиальных вопросов являлось определение необходимого и достаточного темпа введения пуриновых препаратов. Показано, что инфузия агониста пуриновых рецепторов аденозина уже в темпе $40 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ вызывала отчетливое снижение интенсивности негативных ощущений при хроническом болевом синдроме [19]. Именно вариант хронической боли стал первой моделью болевого синдрома, при котором была продемонстрирована клиническая эффективность пуриновых агонистов. По нашим данным, впервые обезболивающий эффект аденозина был показан в работе J. D. Loeser (1986), в которой описывается случай успешной терапии постгерпетической невралгии тройничного нерва [20]. Но наибольшее внимание исследователей всё же уделялось возможности применения пуриновых агонистов при острой боли, в том числе интраоперационно.

Впервые такая возможность была продемонстрирована в пилотной работе профессора Alf Sollevi из шведского Каролинского института в 1992 году при поверхностных операциях на шее, молочной железе и плечевом суставе у семи пациенток. Индукция анестезии проводили с использованием тиопентала ($4\text{--}5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), интубацию

трахеи выполняли после введения сукцинилхолина с последующим переводом на самостоятельное дыхание. Поддержание анестезии осуществляли ингаляцией газовой смеси, состоящей из закиси азота (60–70 %), кислорода и изофлюрана (до 1 %). Инфузию пуринового агониста аденозина начинали за 5–10 мин до начала операции и заканчивали вместе с прекращением ингаляции изофлюрана. Скоростью введения пурина варьировали, ориентируясь на уровни АД и ЧСС с увеличением до $\sim 100 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ на наиболее агрессивных этапах операции. Никаких признаков недостаточного уровня интраоперационного обезболивания — двигательной активности, гримас, слезотечения, тахикардии и гипертензии свыше 25 % от исходных величин — получено не было. Кожные покровы были обычной окраски теплыми на ощупь. Ни у одной из больных не потребовалось увеличения концентрации изофлюрана свыше 1 %. Более того, в первые послеоперационные сутки ни одна из пациенток не потребовала применения для обезболивания более 10 мг морфина, а две больные вообще отказались от использования опиоидов [21].

Несколькими годами позже сотрудники той же лаборатории опубликовали проведенный анализ эффективности неселективных агонистов пуриновых рецепторов как анальгетиков на моделях различных видов острой боли: поверхностной, висцеральной и глубокой соматической. Оперативные вмешательства на различных областях тела послужили основой моделирования острой боли: операции на молочной железе (75 больных) вызвали острую поверхностную боль, хирургия плечевого сустава представляла модель соматической боли (30 наблюдений), а боль при гистерэктомии (41 человек) классифицировалась как висцеральная. В проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при всем разнообразии вариантов острой боли пурины однонаправленно изменяли ее восприятие — интенсивность болевых ощущений снижалась, т. е., другими словами, пурины вызывали анальгезию, причем наибольший обезболивающий эффект наблюдался в случае висцеральной боли, выразившийся в 50-процентном снижении интраоперационной потребности в анестетиках [22–24].

При анализе потребности в наркотических анальгетиках в первые 24 ч после мастэктомии был выявлен интересный факт: несмотря на крайне короткий период полужизни — по данным разных авторов от 1 до 10 секунд, — пуриновая анальгезия уменьшила необходимость введения опиоидов на 27 %. В группе пациенток, перенесших гистерэктомию, наблюдалась аналогичная ситуация: потребность в агонистах опиоидных рецепторов снизилась на 18 % [22, 23]. Такой результат связывают с наличием у пуринов противовоспалительной активности, их способностью ингибировать развитие центральной гипервозбудимости нейронов заднего рога спинного мозга, а возможно, и эффектами, развивающимися на супраспинальном уровне.

В последующие несколько лет две американские исследовательские группы провели сравнительные клинические тесты и подтвердили, что сила анальгетического эффекта пуринов в интраоперационном периоде достаточна для обеспечения анальгезии при хирургических вмешательствах, и даже сопоставима с наиболее мощным опиоидным препаратом, используемым в анестезиологии, — ремифентанилом [25, 26].

Через шесть лет после первой публикации положительного опыта клинического применения аденозина в качестве интраоперационного анальгетика, мы начали изучение в клинике анальгетической активности доступного в нашей стране аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na). За это время нами проведено около 600 общих анестезий, во время которых использовали пуриновую анальгезию. На основании данных теоретических представлений и клинических работ, известных из литературных источников, а также собственных данных, мы разработали оригинальную схему общей анестезии,

в которой АТФ-На может быть как единственным анальгетиком, так и сочетаться с обезболивающими средствами других классов, в т.ч. опиоидами.

Большим достижением мы считаем успешное применение неселективного агониста пуриновых рецепторов АТФ-На у пациента с тяжелым хроническим болевым синдромом, развившимся после эпидурита и гнойного миелита после эпидуральной анестезии.

В заключение следует сказать, что пуриновая анальгезия представляет собой новый инструмент в терапии боли, который может обеспечить надежное анестезиологическое сопровождение хирургическому лечению. Наличие ряда преимуществ пуриновой анальгезии перед имеющимися методами обезболивания позволяет говорить о перспективности разработки и внедрения в практическую работу схемы лечения боли, включающей агонисты пуриновых рецепторов.

Summary

Karelov A. E., Zakharov D. A., Lebedinskii K. M., Semenov D. A. New technologies in anaesthesiology: purine analgesia.

Progress of surgery technologies prompts anaesthesiologists to look for new methods of analgesia to minimize side effects and to improve quality of anaesthesia. In the present article clinical application of purine analgesia as a new method of intraoperative anaesthesia is considered. Besides purine analgesia is a novel strategy of therapy of patients with chronic neuropathic pain.

We emphasize the advantages of purine analgesia as compared with opioid analgesia. Inhibition of central and peripheral sensitization, a short half-life period with long-lasting analgesic effect and absence of breath depression are the most evident of them.

We discuss own experience of purine analgesia usage. In contrast with most cases when adenosine was used we have applied infusion of sodium adenosine triphosphate. At present there are more than 600 events of such type of analgesia including patients who have undergone large abdominal surgery. In conclusion, we affirm that purine analgesia represents a new effective instrument for pain relief.

Key words: purine analgesia, chronic pain, intraoperative anaesthesia.

Литература

1. Möser G. H., Schrader J., Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 256. P. C799–806.
2. Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine in man; possible clinical implications // *Prog. neurobiol.* 1986. V. 27. P. 319–339.
3. Hayashida M., Fukunaga A., Fukuda K. et al. The characteristics of intravenous adenosine-induced antinociception in a rabbit model of acute nociceptive pain: a comparative study with remifentanyl // *Anesth. Analg.* 2006. Vol. 103, № 4. P. 1004–1010.
4. Dirks J., Moiniche S., Hilsted K. L., Dahl J. B. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization // *Anesthesiology.* 2002. Vol. 97, № 6. P. 1591–1596.
5. Sjölund K.-F., Segerdahl M., Sollevi A. Adenosine reduces secondary hyperalgesia in two human models of cutaneous inflammatory pain // *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 88, № 3. P. 605–610.
6. Biaggioni I., Olafsson B., Robertson R. M. et al. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man; evidence for chemoreceptor activation // *Circulation research.* 1987. V. 61. P. 779–786.
7. Salter M. W., Henry J. L. Effects of adenosine 5'-monophosphate and adenosine 5'-triphosphate on functionally identified units in the cat spinal dorsal horn. Evidence for a differential effect of adenosine 5'-triphosphate on nociceptive vs non-nociceptive units // *Neurosci.* 1985. Vol. 15. P. 815–825.
8. Phillis J. W., Kirkpatrick J. R. The actions of adenosine and various nucleosides and nucleotides on the isolated toad spinal cord // *Gen. Pharmacol.* 1978. Vol. 9. P. 239–247.
9. Li X., Eisenach J. C. Adenosine reduces glutamate release in rat spinal synaptosomes // *Anesthesiology.* 2005. Vol. 103, № 5. P. 1060–1065.

10. Santicoli P., Del Bianco E., Tramontana M., Maggi C.A. Adenosine inhibits action potential-dependent release of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivities from primary afferents in rat spinal cord // *Neurosci. Lett.* 1992. Vol. 144. P. 211–214.
11. Geiger J.D., LaBella F.S., Nagy J.I. Characterization and localization of adenosine receptors in rat spinal cord // *J. Neurosci.* 1984. Vol. 4. P. 2303–2310.
12. Masaki E., Ebisawa T., Kondo I. et al. P₂-purinergic receptor antagonists reduce the minimum alveolar concentration of inhaled volatile anesthetics // *Brain Res.* 2000. Vol. 864. P. 130–133.
13. Sawynok J., Espey M.J., Reid A.R. 8-Phenyltheophylline reverses the antinociceptive action of morphine microinjected into the periaqueductal gray region of the rat. // *Neuropharmacology.* 1991. Vol. 30. P. 871–877.
14. Cronstein B.N., Levin R.I., Belanoff J. et al. Adenosine: an endogenous inhibitor of neutrophil-mediated injury to endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 78, № 3. P. 760–770.
15. Habazettl H., Vollmar B., Christ M. et al. Heterogeneous microvascular coronary vasodilation by adenosine and nitroglycerine in dogs // *J. Appl. Physiol.* 1994. Vol. 76. P. 1951–1960.
16. Birch B.D., Louie G.L., Vickery R.G. et al. L-phenylisopropyladenosine (L-PIA) diminishes halothane anesthetic requirements and decreases noradrenergic neurotransmission in rats // *Life sci.* 1988. Vol. 42, № 14. P. 1355–1360.
17. Fukunaga A.F., Taniguchi Y., Kikuta Y. Effects of intravenously administered adenosine and ATP on halotane MAC and its reversal by aminophylline in rabbits // *Anesthesiology.* 1989. P. A260.
18. Sawynok J., Sweeney M.I. The role of purines in nociception // *Neurosci.* 1989. Vol. 32. P. 557–569.
19. Belfrage M., Sollevi A., Segerdahl M. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain // *Anesth. Analg.* 1995. Vol. 81, № 4. P. 713–717.
20. Loeser J.D. Herpes zoster and postherpetic neuralgia // *Pain.* 1986. Vol. 25. P. 149–164.
21. Sollevi A. Adenosine infusion during isoflurane-nitrous oxide anaesthesia: indications of perioperative analgesic effect // *Anesth. Analg.* 1992. Vol. 80, № 6. P. 595–599.
22. Segerdahl M., Ekblom A., Sandelin K. et al. Perioperative adenosine infusion reduces the requirements for isoflurane and postoperative analgesics // *Anesth. Analg.* 1995. Vol. 80. P. 1145–1149.
23. Segerdahl M., Irestedt L., Sollevi A. Antinociceptive effect of perioperative adenosine infusion in hysterectomy // *Acta anaesthesiol. Scand.* 1997. Vol. 41. P. 473–479.
24. Segerdahl M., Persson E., Ekblom A., Sollevi A. Perioperative adenosine infusion reduces the requirements for isoflurane during general anesthesia for shoulder surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1996. Vol. 40. P. 192–197.
25. Fukunaga A.F., Alexander G.E., Stark C.W. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures // *Pain.* 2003. Vol. 101. P. 129–138.
26. Zarate E., Sa Rego M.M., White P.F. et al. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // *Anesthesiology.* 1999. Vol. 90, № 4. P. 956–963.