

На правах рукописи

КАРЕЛОВ

Алексей Евгеньевич

**МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ
И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
НЕСЕЛЕКТИВНЫХ АГОНИСТОВ
ПУРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2012

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук профессор Лебединский Константин Михайлович
 доктор медицинских наук профессор Зайчик Альберт Михайлович

Официальные оппоненты:

Кондратьев Анатолий Николаевич, доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л.Поленова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, руководитель отдела анестезиологии и реанимации

Марусанов Владимир Егорович, доктор медицинских наук профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, профессор кафедры неотложной медицины

Насонкин Олег Сергеевич, доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится 16 апреля 2012 года в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д.208.087.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная медицинская педиатрическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития России по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16.

Автореферат разослан «_____» _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
 доктор медицинских наук профессор

В.Г. Мазур

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Прогресс физиологии, патофизиологии и фармакологии боли, с одной стороны, и клинических дисциплин, таких как неврология, нейрохирургия, онкология, анестезиология и др., с другой стороны, улучшил результаты лечения пациентов с болевыми синдромами. Тем не менее, в некоторых отраслях медицины, в которых обезболивание представляет собой основу медицинской помощи, неудовлетворенность качеством анальгезии по-прежнему имеет место. Например, до 80 % пациентов отмечают неприемлемо низкий уровень обезболивания после операции (Arfelbaum J.L., 2003). Нелегкую задачу представляет собой и лечение пациентов с хронической болью (Dworkin R. et al., 2007). Причинами такой ситуации являются отсутствие объективных методов выявления механизмов боли, развитие побочных эффектов при применении наиболее эффективных анальгетиков или методов анальгезии и др.

Внедрение в практику новых методов обезболивания, в частности, включение в схему терапии боли новых высокоэффективных препаратов с противоболевой активностью, – наиболее очевидный путь прогресса в этой области.

С 70-х годов XX века неселективные агонисты пуриновых рецепторов (НАПР) стали предметом подробного научного изучения, благодаря открытию широкой сети пуриновых рецепторов. Некоторые препараты этой группы имеют высокий потенциал для использования в практической медицине.

Наиболее частое клиническое применение НАПР – аденозин и его фосфорилированные аналоги – находят в неотложной кардиологии, являясь препаратами выбора в лечении суправентрикулярной тахикардии (Сметнев А.С., 1987).

В дальнейшем, при изучении свойств НАПР выявлено, что они ингибируют передачу ноцицептивного сигнала посредством активации тормозных A_1 -пуриновых рецепторов в определенных отделах центральной нервной системы (ЦНС) (на сегментарном и супрасегментарном уровне) и на периферии. НАПР действуют пресинаптически, блокируя высвобождение ноцицептивных нейротрансмиттеров (Sawynok J. et al., 1989; Santicioli P., 1992), а с другой стороны, эти вещества вызывают открытие калиевых каналов постсинаптической мембраны с последующей ее гиперполяризацией и формированием ингибиторного постсинаптического потенциала (Li J., 1994). Эти механизмы обеспечивают антиноцицептивную активность даже при состояниях развившейся сенситизации нейронов (Sjölund K.F., 1999). До сих пор, однако, неясно, играет ли положительную роль у хирургических пациентов способность пуриновых агонистов ингибировать феномен центральной сенситизации.

Установленным фактом является противовоспалительное действие пуринов. Активация A_2 - и A_3 -рецепторов ведет к снижению активности лейкоцитов и тромбоцитов, торможению интенсивности образования макрофагами/моноцитами реактивных кислородных радикалов и высвобождению медиаторов воспаления (Cronstein B.N. et al., 1986), что противодействует периферической сенситизации. Вазодилатация, обусловленная стимуляцией A_{2A} -рецепторов, обеспечивает вымывание тех же медиаторов воспаления и других веществ.

Широкий спектр физиологического действия НАПР обуславливает широту влияния инфузии экзогенных препаратов на физиологические процессы. Некоторые из этих воздействий оказываются полезными в ряде клинических ситуаций (например, снижение артериального давления в малом и большом круге кровообращения), другие (в частности, бронхоспазм) следует рассматривать как побочные эффекты или, даже, осложнения. Происхождение некоторых побочных эффектов остается неясным.

Замещение опиоидных агонистов инфузией НАПР может иметь положительное значение не только вследствие смягчения боли после операции, но и снижения частоты осложнений, обусловленных введением наркотиков, в частности, тошноты и рвоты, депрессии дыхания, остаточной седации, что особенно выгодно у хирургических пациентов в амбулаторных условиях.

Несмотря на нарастающий поток публикаций о результатах исследований, расширяющих и углубляющих наши представления о физиологических функциях НАПР, следует признать, что эти исследования выполняются на малых выборках. Область применения этого класса препаратов в практической медицине по-прежнему остается ограниченной. Таким образом, наряду с выявлением новых свойств и направлений использования НАПР, исследование возможностей их клинического применения у пациентов с болевыми синдромами представляет собой актуальную медицинскую проблему.

Цель исследования

– обосновать эффективность и безопасность неселективных агонистов пуриновых рецепторов при оперативных вмешательствах и купировании болевых синдромов.

Задачи

1. Изучить влияние неселективных агонистов пуриновых рецепторов на клинико-физиологическую картину и патогенетические характеристики различных типов ноцицептивной боли у здоровых добровольцев.
2. Провести сравнительный клинико-физиологический анализ анестезии при использовании неселективных агонистов пуриновых рецепторов и полных агонистов опиоидных рецепторов.
3. Изучить характеристики и механизмы развития наиболее частых побочных эффектов внутривенной инфузии неселективного пуринового агониста аденозинтрифосфата натрия.
4. Проанализировать эффективность и безопасность системного введения неселективного пуринового агониста аденозинтрифосфата натрия при проведении ультрабыстрой опиоидной детоксикации.
5. Отработать в клинике схему лечения нейропатической боли неселективным агонистом пуриновых рецепторов аденозинтрифосфатом натрия.
6. На основе принципа мультимодального подхода к лечению болевого синдрома сформулировать патогенетически обоснованные показания к включению в схему обезболивания препарата неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия.

Научная новизна

Разработаны методические подходы к использованию НАПР аденозинтрифосфата натрия в качестве анальгетика во время общей анестезии и в схеме терапии болевых синдромов различного происхождения.

На большом объеме клинического материала проанализирована частота, механизмы развития, выраженность побочных эффектов инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия и возможности их профилактики.

Показана клиническая значимость снижения сатурации гемоглобина кислородом, измеренной транскутанно, на фоне инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия.

Создана клиническая модель для изучения феномена центральной сенситизации и впервые доказана возможность борьбы с данным феноменом с помощью инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия.

Охарактеризовано клиническое течение раннего послеоперационного восстановительного периода на фоне периоперационной инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия и продемонстрированы преимущества последней перед традиционными методами обезболивания для пациентов, оперированных в амбулаторных условиях.

Предложена патогенетически обоснованная схема терапии нейропатических болевых синдромов с использованием неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия.

Предложен патогенетически обоснованный метод профилактики жизнеугрожающих состояний при проведении ультрабыстрой опиоидной детоксикации с использованием инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия.

Практическая значимость работы заключается в детальном анализе свойств представителя НАПР аденозинтрифосфата натрия, который выявил высокую безопасность и выраженный анальгетический эффект этого препарата.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Неселективные агонисты пуриновых рецепторов обладают мощным анальгетическим действием, высокой управляемостью, узким спектром побочных эффектов, наличием фармакологического антагониста, хорошей сочетаемостью с другими группами препаратов.
- 2) Клиническое применение неселективных агонистов пуриновых рецепторов позволяет избежать развития осложнений и побочных эффектов, свойственных опиоидной анальгезии, а сочетанное их использование расширяет спектр анальгетического действия.
- 3) Воздействие на пуринергический регуляторный механизм позволяет эффективно купировать и ноцицептивную, и нейропатическую боль.
- 4) Фармакологическое ингибирование центральной сенситизации является важной составляющей мультимодального подхода в лечении болевых синдромов.

Личный вклад автора в исследование

Автором определены основные идеи и дизайн исследования. Создана и проанализирована компьютерная база данных, включающая 646 историй болезни различных стационаров Санкт-Петербурга за период времени с 1999 по 2009 гг. и протоколы опытов у 25 добровольцев. Более чем в $\frac{3}{4}$ случаев исследования были проведены с непосредственным участием автора. Проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом клинического материала, строгим соблюдением его однородности, выбором современных методов исследования и статистического анализа, точным описанием условий получения результатов исследования, обеспечивающим их воспроизводимость.

Реализация работы

Результаты внедрены в практику отделений анестезиологии и реанимации клиник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, Городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга, отделения анестезиологии и реанимации и центра лечения болевых синдромов Клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства России, клинического госпиталя медицинского управления ГУВД Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Ленинградской областной клинической больницы, городской Покровской больницы (№1), Мариинской больницы (№16), детской городской больницы №1 и используются в лекциях и семинарах по анестезиологии и клинической альгологии для слушателей, клинических ординаторов и врачей-интернов кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского СЗГМУ им. И.И.Мечникова.

Апробация работы

Результаты исследования доложены на 445 (29 ноября 2000 г.), 485 (29 декабря 2004 г.), 513 (24 октября 2007 г.), 551 (23 ноября 2011 г.) заседаниях научно-практического общества анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга, 447 заседании Санкт-Петербургского общества патофизиологов (25 октября 2011 г.), II, III и IV Беломорских симпозиумах (всероссийских конференциях) в г. Архангельск (28-29 июня 2007 г., 25-26 июня 2009 г. и 22-23 июня 2011 г.), ежегодных всероссийских конференциях «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и интенсивной терапии» в г. Геленджик (5-8 мая 2008 г., 19-21 мая 2009 г., 19-20 мая 2010 г., 20-21 мая 2011 г.), III съезде фармакологов России в г. Санкт-Петербург (24-29 сентября 2007 г.), конференции "Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии", посвященной 170-летию открытия железнодорожных сообщений в г. Санкт-Петербург (28-29 ноября 2007 г.), региональной научно-практической конференции "Новые возможности в хирургии, травматологии и ортопедии, анестезиологии и реаниматологии" в г. Владикавказ (25-26 января 2008 г.), IV конгрессе анестезиологов и реаниматологов стран Балтии в г. Рига, Латвия (11-13 декабря 2008 г.), I международном семинаре «Лечение боли в странах Балтии» в г. Таллин, Эстония (16-17 января

2009 г.), V и VI съездах анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России в г. Санкт-Петербург (16-18 ноября 2009 г. и 12-14 сентября 2011 г.), IX конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона России (24-25 марта 2010 г.), XII съезде анестезиологов-реаниматологов России в г. Москва (20-23 сентября 2010 г.), V конгрессе анестезиологов и реаниматологов стран Балтии в г. Тарту, Эстония (21-23 октября 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 57 научных работ, из них два методических пособия, 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований, два тезиса в зарубежной печати.

Структура и объем диссертации

Работа включает введение, 5 глав (обзор данных литературы по исследованию функций неселективных агонистов пуриновых рецепторов (I) и неразрешенным вопросам клинической альгологии (II), описание материала и методов исследования (III), результаты исследования (IV), обсуждение полученных данных (V), заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы (429 источников). Текст изложен на 320 страницах, иллюстрирован 58 таблицами и 71 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В основу исследования положены результаты исследований, выполненных в стокгольмском Каролинском институте (Швеция), на кафедре анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского СЗГМУ им. И.И. Мечникова и в НИИ эндокринологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Исследования на добровольцах были проведены на клинической базе Каролинского института, размещенной в университетском госпитале в городе Худдинге (Швеция) и ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, являющейся базой кафедры АиР СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В клиническую часть работы вошли пациенты, проходившие амбулаторное или стационарное лечение непосредственно в клиниках СЗГМУ им. И.И. Мечникова, в отделениях ГБУЗ «Мариинская больница» (городская больница №16 Санкт-Петербурга), ГБУЗ «Городская Покровская больница» (городская больница №1 Санкт-Петербурга), ГБУЗ «Детская городская больница №1» Санкт-Петербурга, ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, а также в некоторых других медицинских учреждениях: в клиническом госпитале медицинского управления ГУВД Санкт-Петербурга и Ленинградской области, ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Все исследования были выполнены за период с 1999 по 2009 гг.

Для изучения свойств НАПР в настоящей работе был использован доступный нам препарат этой группы аденозинтрифосфат натрия (АТФ-Na), ($10 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$, произведенный либо ЗАО «Львовфарм», Львов, Украина, либо «Дарница», Львов, Украина, либо ЗАО «Борисовский завод фармпрепаратов», Борисов, Белоруссия) в начальном темпе $10 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). Его быстрая биодegradация ведет к повышению уровня всего спектра веществ, образующихся в результате отщепления фос-

фатных групп, что позволяет говорить об эффектах НАПР, а не только АТФ-На.

Теоретические предпосылки и данные экспериментальных и клинических работ, приведенные в обзоре литературы, информация инструкции для применения АТФ-На, одобренная Фармакологическим комитетом СССР/России, а также результаты собственной кандидатской диссертации (2005 г) сформировали предпосылки для более глубокого изучения физиолого-фармакологических свойств и практической возможности применения НАПР в качестве анальгетика при хирургических вмешательствах, в том числе в детской практике, в послеоперационном периоде, при проведении ультрабыстрой опиоидной детоксикации (УОД), а также у пациентов с нейропатической болью. Помимо этого, длительная внутривенная инфузия АТФ-На требовала численно охарактеризовать клиническую безопасность этого лечебного метода, раскрыть механизмы развития некоторых побочных эффектов и исследовать его свойства в качестве корректора вегетативных функций в периоперационном периоде и при проведении УОД.

Все исследования одобрены либо локальным этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, либо локальным этическим комитетом по клиническим исследованиям стоогольмского Каролинского института.

В группы добровольцев мог войти любой человек, принявший дизайн исследования, подписавший информированное согласие, не имевший противопоказаний к парентеральному применению АТФ-На, не страдавший тяжелым хроническим заболеванием и не принимавший фармакологические средства, способные влиять на полученные результаты.

Отбор пациентов производили после ознакомления с данными анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования, после установления точного диагноза и плана лечения и, наконец, выявления противопоказаний. Общими критериями включения пациентов в настоящую диссертационную работу являлись согласие пациента на проведение исследуемого метода обезболивания, показание к общей анестезии для обеспечения хирургического лечения или выполнения УОД, наличие состояния, сопровождавшегося болевым синдромом, и отсутствие противопоказаний к введению АТФ-На.

Первоначально противопоказания, служившие причиной отказа от включения пациента в работу, формировались в соответствии с рекомендациями литературных источников. К ним относили гормонозависимую форму бронхиальной астмы, атрио-вентрикулярную блокаду любой степени, блокаду левой ножки пучка Гиса, артериальную гипотензию любого происхождения, повышенное внутричерепное давление, тромбоцитопению, тромбоцитопатию, стенокардию напряжения IV функционального класса, подагру (Gan T.J. et al., 2007). Список критериев исключения из исследования в дальнейшем был дополнен отнесением пациента к V-му классу физиологического состояния по ASA, наличием сопутствующей патологии, которая могла бы быть усугублена инфузией АТФ-На или ситуацией, когда влияние инфузии на этот вид патологии было неизвестно.

Минимальными требованиями для проведения работы считали наличие на клинической базе оборудования для безопасной инфузии препарата НАПР АТФ-На и возможность мониторинга функций сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем.

Общая численность исследуемых в группах составила 671 наблюдение, 646 из них вошли в группы клинического изучения, а 25 – в две группы здоровых добровольцев. Введение препарата НАПР было выполнено в 503 наблюдениях.

У всех участников исследования производили оценку безопасности инфузии АТФ-На путем анализа частоты развития побочных эффектов и потенциально жизнеугрожающих состояний. Во время инфузии АТФ-На проводили тщательный объективный контроль состояния и оценка динамики субъективных ощущений испытуемого, что регистрировали в протоколе исследования.

В процессе выполнения работы из исследования был исключен 21 пациент. Одной из причин исключения явилось развитие побочных эффектов или осложнений, которые, возможно, были связаны с инфузией АТФ-На, а поэтому у 9 больных вынудили отказаться от ее продолжения. Поскольку эти клинические ситуации представляют научный интерес, они были проанализированы в работе. Другая причина состояла в развитии осложнений, повлекших за собой тяжелые последствия у восьми прооперированных, которые были связаны либо с дефектами хирургической работы, либо с прогрессированием основного хирургического заболевания. Четыре пациента исключены из исследования в результате стандартизации его протокола. Таким образом, фактические результаты работы получены при изучении 650 клинических наблюдений.

Возраст включенных в исследование колебался от 3 мес до 90 лет, составив в среднем $45,4 \pm 18,3$ лет. Среди этих пациентов лица женского пола насчитывали 55,8 % (363 человека), мужского – 44,2 % (287 человек), а их соотношение оказалось примерно 1,3/1. Средний возраст женщин составлял $48,3 \pm 17,3$ лет с вариацией от 0,25 до 90 лет. У мужчин наименьшее и наибольшее значение возраста оказалось, соответственно, 0,92 и 82 года, со средней величиной, равной $41,7 \pm 18,8$ лет. Вариационный ряд величин массы тела оказался в пределах от 5,8 до 125 кг со средним значением $71,2 \pm 17,6$ кг, при этом у женщин эти величины равнялись 5,8; 125 и $69,0 \pm 15,0$ кг, соответственно, у мужчин – 9; 120 и $74,0 \pm 19,2$ кг, соответственно.

В итоге были получены данные об инфузии АТФ-На 489 исследуемым (они вошли в п-подгруппы) – 260 женщинам (53,2 %) и 229 мужчинам (46,8 %). Контрольную группу, включившую в себя пациентов о-подгрупп (опиоидных), составили 142 человека: женщин – 95 (66,9 %), мужчин – 47 (33,1 %).

С целью создания однородности при изучении каждого параметра пациенты были разбиты на группы и подгруппы. При отсутствии данных о величине исследуемого параметра пациента исключали из числа изучаемых в тот момент наблюдения, но его данные использовали для анализа общих для всей совокупности выборок показателей, например, частоты интраоперационных осложнений.

Численность двух экспериментальных групп составила суммарно 25 человек. В одной из них (19 человек, ИТБ-группа) изучали эффекты эндогенного адевозина при ишемической турникетной боли на фоне фармакологического блокирования P_1 -пуриновых рецепторов. Во второй (6 человек, ОНБ-группа) исследовали анальгетический эффект АТФ-На с помощью оригинальной методики, моделирующей острую поверхностную боль. Среди клинических групп были выделены группы пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству (552 человека), страдающих хроническим нейропатическим синдромом (24 человека), а также группа больных, перенесших УОД (49 человек).

Для изучения качества и особенностей проведения общей анестезии на фоне инфузии препарата НАПР АТФ-На при операциях различного объема было выполнено исследование на группе больных хирургического профиля.

В работу включались пациенты, подвергавшиеся стандартным хирургическим вмешательствам, наиболее часто выполняемым в клиниках, и не имевшие противопоказаний к применению фармакологических средств, использовавшихся во время анестезиологического пособия и/или не находившихся в крайне тяжелом состоянии, т.е. пациенты были отнесены к I-IV классу физиологического состояния по ASA. Пациенты, отнесенные к IV классу функционального состояния и представлявшие незначительную долю от общего числа, были подвергнуты оперативному вмешательству в экстренном порядке, выполненному после купирования системных расстройств, вызванных основным хирургическим заболеванием.

У пациентов хирургического профиля исследовали эффективность и безопасность нового метода системной анальгезии при оперативных вмешательствах различных типов и ряд параметров интра- и послеоперационного периодов, характеризующих качество защиты от хирургической травмы. С целью стандартизации при исследовании определенного параметра для исключения влияния особенностей состояния и объема/продолжительности хирургического вмешательства из числа пациентов были выделены несколько рабочих групп исследования:

- КПО-группа (115 человек) – группа пациентов, которым выполняли крупные полостные операции из лапаротомного или комбинированного тораколапаротомного доступа;
- ЛХ-группа (151 человек) – группа пациентов, которым проводили лапароскопическую холецистэктомию;
- НЗ-группа (15 человек) – группа пациентов, находившихся в состоянии ремиссии по героиновой наркомании, которым выполнили хирургическое вмешательство;
- ФЭ-группа (100 человек) – группа пациентов, которым выполняли флебэктомию;
- АЭ-группа (32 человека) – группа пациентов с опухолью надпочечника;
- Д-группа (35 человек) – группа оперированных педиатрического профиля;
- Р-группа (105 человек) – группа оперированных пациентов, которые не вошли в вышеуказанные группы.

Для сравнительного анализа некоторых признаков исследуемой методики анестезии из имеющихся групп больных были сформированы основные и кон-

трольные подгруппы, состоящие из пациентов, оперированных под общей анестезией либо с применением инфузии АТФ-На – пуриновая или п-подгруппа, – либо с использованием традиционного опиоидного анальгетика фентанила – опиоидная или о-подгруппа. В части групп определение методики системной анальгезии для каждого пациента рандомизировали случайным выбором с помощью метода "подбрасывания монеты" или метода "закрытых конвертов".

Для изучения особенностей течения общей анестезии и оценки ее безопасности на фоне инфузии АТФ-На при проведении УОД была выполнена исследовательская работа на группе больных, страдающих героиновой наркоманией и требовавших на момент исследования, согласно «Стандартам диагностики и лечения наркологических больных», введенным Приказом МЗ РФ № 140 с 1 мая 1998 г., применения средств и методов интенсивной терапии – УОД-группа.

В основе исследования в УОД-группе лежат наблюдения у 49 пациентов, страдающих героиновой наркоманией, которые поступили в отделение интенсивной терапии с угнетением дыхания после парентерального введения героина. Процедуру УОД выполняли после подписания родственниками информированного согласия. В этой группе пациентов были изучены влияние инфузии полного антагониста опиоидных рецепторов налоксона и АТФ-На на течение общей анестезии, параметры системной и легочной гемодинамики во время процедуры, а также спектр осложнений.

Для изучения возможностей обезболивания инфузией АТФ-На было выполнено исследование в группе из 24 больных с нейропатическим болевым синдромом (НБС-группа). Показанием к проведению инфузии АТФ-На служили признаки возможной гипервозбудимости нейронов – тактильная или тепловая аллодиния. Инфузию применяли также, если область, в которой отмечались болевые ощущения, распространялась на три и более дерматома или не соответствовала дерматомам. Во время инфузии АТФ-На регистрировали субъективные ощущения путем активного их выявления. При появлении жалоб на развитие побочного эффекта темп введения АТФ-На снижали. У пациентов НБС-группы оценивали динамику интенсивности боли с помощью различных оценочных шкал и продолжительность эффекта облегчения/обезболивания. В случаях, когда инфузию АТФ-На применяли несколько раз, для анализа эффективности лечения использовали лучшие результаты.

Протоколы исследования

Каждый доброволец участвовал в трех сеансах исследования с перерывами в 1-2 недели между ними. Первый из этих сеансов состоял в инфузии плацебо (0,9% раствор хлорида натрия (NaCl)) с целью ознакомления с условиями исследования и уменьшение влияния эмоционального компонента ситуативной реакции на результаты. Два последующих сеансов проводил один и тот же исследователь в одних и тех же условиях. Перед началом исследования катетеризировали кубитальную вену и налаживали капельную инфузию 0,9% раствора NaCl со скоростью 20-30 капель в минуту. После десятиминутного перерыва-отдыха в одном из эпизодов добровольцы получали инфузию теofilлина (аминофиллина) в суммарной дозе $7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (в среднем 497 мг, в диапазоне от 378 до 665 мг) в течение

10 мин. В другой раз после 10-минутного перерыва-отдыха внутривенно вводили плацебо в течение 10 мин в объеме, равном таковому при расчете дозы теофиллина. Турникетная модель с субмаксимальным усилием выполнялась следующим образом (Pertovaara A. et al., 1985): после удержания поднятой вертикально вверх нерабочей руки (левой у правой) в течение 5 мин для уменьшения ее кровенаполнения надували заранее надетую на руку манжету тонометра до 250 торр. Затем добровольца просили, сгибая руку в локтевом суставе, поднять груз весом 3 кг женщин 15 раз, а мужчин 20 раз, после чего руку укладывали горизонтально. Во время испытания уровень боли измеряли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) каждые 60 сек, параметры функционирования сердечно-сосудистой системы – частоту сердечных сокращений и систолическое артериальное давление – каждые 5 мин. Побочные неблагоприятные эффекты активно выявлялись при помощи опроса каждые 5 мин.

Моделирование острой боли осуществляли путем дозированного придавливания к передней поверхности голени манжетой аппарата для изменения артериального давления одного элемента ипликатора Кузнецова, который представлял собой изделие из пластика квадратной формы (15×15 мм), имевшее на одной из двух наибольших по площади поверхностей 16 остроконечных зубчиков. Величину давления на рабочий элемент модели контролировали по манометру. Манжету постепенно накачивали воздухом до тех пор, пока испытуемый не сообщал о том, что боль стала невыносимой.

Вначале каждый доброволец участвовал в исследовании в качестве наблюдателя с целью ознакомления его с условиями и уменьшения эмоционального влияния на результаты исследования. Последующие два испытания выполняли с перерывом не менее одной недели между ними в одних тех же условиях. Перед началом исследования катетеризировали кубитальную вену и налаживали капельную инфузию 0,9 % раствора NaCl со скоростью 20-30 капель в минуту. Затем регистрировали фоновые значения исследуемых параметров. В одном из эпизодов добровольцы получали инфузию 1 % раствора АТФ-На или плацебо (0,9 % раствор NaCl) со скоростью введения, которую бы использовали при инфузии АТФ-На. Темп инфузии препарата НАПР увеличивали через 5-минутный промежуток времени на $10 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. По аналогичному сценарию увеличивали скорость введения раствора плацебо. Непосредственно перед сменой скорости инфузии фиксировались гемодинамические показатели и уровень давления в манжете в момент максимальной интенсивности болевых ощущений, вызываемых ее давлением. Темп инфузии увеличивали до уровня $80 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. При появлении объективных или активно выявляемых опросом субъективных побочных эффектов скорость введения снижали до предшествующего уровня, дожидаясь исчезновения симптомов.

После достижения максимальной скорости темп введения АТФ-На снижали до $50 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Через 20 мин выполняли внутривенную инъекцию теофиллина в дозе $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (эуфиллина) после чего каждые 5 мин регистрировали исследуемые показатели на протяжении 20 мин.

Одной из задач настоящего исследования являлась разработка собственной

оригинальной методики общей анестезии с использованием неселективного агониста пуриновых рецепторов АТФ-На в качестве основного интраоперационного анальгетика. Основой такой схемы изначально послужили сведения, почерпнутые из многочисленных литературных источников.

Ведение пациентов в периоперационном периоде было традиционным для лечебных учреждений, в которых проводилось исследование. Отличие лечебного алгоритма в опытных группах от контрольных заключалось лишь в добавлении, строго говоря, периоперационной инфузии АТФ-На (Д-группа) и снижении интраоперационной дозы наркотического анальгетика фентанила (все остальные хирургические группы). Исключением являлись пациенты НЗ-группы из-за своеобразного состояния, вызванного длительным употреблением наркотиков, и добровольным их отказом от введения опиоидов, в т.ч. в периоперационном периоде.

Премедикацию проводили по общепринятым правилам: 0,1 мг феназепама *per os* на ночь накануне операции, а 10 мг диазепама и 10 мг дифенгидрамина или 20 мг хлоропирамина внутримышечно за 30 мин до вмешательства.

У всех пациентов хирургических групп была использована общая анестезия с системным введением анальгетических препаратов. Помимо агониста опиоидных рецепторов и препарата НАПР, применяли другие средства с анальгетической активностью, в частности, иЦОГ и/или клонидин и/или закись азота (N₂O).

У пациентов КПОп-, ФЭп-, АЭп-, и ЛХп-подгрупп, а также НЗ-, Д- и Р-группы за 10-15 мин до начала индукции анестезии начинали инфузию 1 % раствора АТФ-На в темпе 17–25 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. При интубации трахеи и на этапе поддержания общей анестезии скорость введения АТФ-На могла быть увеличена до 80 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ с ориентацией в зависимости от использовавшихся методов мониторинга на уровне ЧСС и АД или ЧСС, сердечного индекса (СИ) и индекса общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) с последующим возвращением к исходной величине. Инфузию АТФ-На останавливали непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной, а у пациентов ФЭп-подгрупп продолжали ее в течение 120 мин после завершения хирургического вмешательства. У пациентов Д- и Р-групп введение раствора АТФ-На могли начинать непосредственно перед разрезом на фоне действия стандартных доз других препаратов для общей анестезии или даже после начала операции.

Индукция анестезии для обеспечения гипнотического эффекта включала в себя диазепам в дозе 0,12–0,35 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в качестве основного гипнотика. Этот препарат использовали также в комбинации с одним из короткодействующих гипнотиков: пропофолом (в дозе 2–2,5 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), тиопентал-натрием (5–7 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) или ингаляционным анестетиком кетамином (2 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). Вводную анестезию у детей младшего возраста осуществляли быстрым насыщением организма ингаляционным анестетиком галотаном.

Интубацию трахеи проводили с использованием прямой ларингоскопии после введения миорелаксантов: сукцинилхолина (2–2,5 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ с обязательной прекураризацией недеполяризующим миорелаксантом), пипекурониума (0,05–0,06 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), панкурониума (0,05–0,06 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), рокурониума (0,6 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) или *цисатракуриума* (0,15 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$). Для нивелирования рефлекторных реакций на прямую

ларингоскопию и интубацию трахеи внутривенно вводили фентанил в дозе, напрямую зависящей от предполагаемой продолжительности операции – от 1,5 до 8 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$. У части взрослых пациентов орошали слизистую оболочку основания языка, надгортанника, глотки и голосовых складок 2 мл 2 % раствора лидокаина, а в некоторых случаях, например, у пациентов НЗ-группы, увеличивали темп введения АТФ-На до 80 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$.

У пациентов о-подгрупп фентанил вводили с помощью дозирующего устройства в темпе от 0,08–0,11 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ на этапах доступа и мобилизации с последующим снижением до 0,02–0,03 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ перед отключением инфузии. Инфузию фентанила в этом случае прекращали за 5–10 мин до окончания операции. Другой алгоритм заключался в болюсном введении опиоидного агониста по стандартной схеме, исходя из расчета 4–6 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли по общим правилам. В результате пациенты спаренных подгрупп достоверно не различались по величинам дыхательного объема (ДО), минутного объема дыхания (МОД), фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси и другим параметрам вентиляции.

У подавляющего большинства больных (97,8 %) для потенцирования анальгезии и гипноза применяли ингаляцию смеси закиси азота с кислородом в соотношении 2-3:1. В ряде случаев у пациентов КПО-, Р-групп и, обязательно, в Д-группе гипнотический компонент общей анестезии дополнительно усиливали ингаляцией одного из галогенсодержащих анестетиков: галотана или изофлюрана (последний применяли только у взрослых). Их концентрация во вдыхаемой газовой смеси колебалась от 0,2 до 2,4 об.% и от 0,2 до 1 об.%, соответственно, но у взрослых больных не превышала 1 об.%.

Поддержание анестезии в ФЭ-группе осуществляли ингаляцией кислородно-закисной газовой смеси в соотношении 1:2-3 в сочетании с инфузией пропофола в стандартной дозировке, рассчитанной на основе фармакодинамической модели (150 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в первые 30 минут вмешательства, в дальнейшем, вплоть до окончания операции, введение препарата продолжали со скоростью 100 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$). Инфузию пропофола прекращали перед ушиванием последнего микрофлебэктомического разреза (в подавляющем большинстве случаев такие раны ушивали одним узловым швом). Началом послеоперационного периода, и, соответственно, точкой отсчета параметров послеоперационного восстановления, считали момент затягивания третьего узла последнего кожного шва.

Исследования в АЭ-группе проводили только у пациентов, у которых операция была выполнена в Клинической больнице № 122. В контрольной подгруппе АЭ-группы применяли принятую в учреждении методику обезболивания в виде инфузии смеси опиоида фентанила (0,045–0,09 $\text{мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) и агониста центральных α_2 -адренергических рецепторов клофелина в соотношении 10:1, показавшую высокую эффективность при адреналэктомиях (Захаров Д.А., 1999).

Миорелаксацию поддерживали фракционным внутривенным введением одного из недеполяризующих миорелаксантов: пипекурониума, панкурониума, тубокурарина, рокурониума или *цис*-атракуриума в стандартных дозах, ориентируясь на клинические признаки глубины миоплегии или на TOF-индекс.

При необходимости на любом этапе анестезии, если ЧСС снижалась до нижней границы нормы, внутривенно применяли м-холинолитики (0,3-1 мг метацина или атропина у взрослых, 0,1 мг/10 кг атропина у детей). В случаях возникновения гипертензивной реакции для периферической вегетативной коррекции в обеих подгруппах применяли следующие препараты: нитроглицерин, верапамил, дроперидол, пентамин или их комбинацию. При появлении желудочковой экстрасистолы внутривенно назначали лидокаин в дозе 40-200 мг.

Инфузионную терапию на операционном столе проводили растворами кристаллоидов. Объемная скорость плазмозамещения была ориентирована на уровень СИ и/или систолического АД. Снижение одного из указанных показателей более чем на 15 % купировали увеличением нагрузки жидкостью до его нормализации. По показаниям (например, гемодинамически значимая кровопотеря) схема дополнялась коллоидными растворами или препаратами крови.

Таким образом, методика анестезии в подгруппах в целом отличалась лишь способом анальгезии; все остальные компоненты анестезии в каждой из исследуемых групп были однотипными.

После завершения операции, выхода из анестезии и, обычно, экстубации трахеи пациенты поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии (КПО- АЭ-, и Р-группы), в палату хирургического отделения (НЗ-, ЛХ-, Р- и Д-группы) или палату посленаркозного восстановления (ФЭ-группа), но в случае необходимости, исходя из клинической ситуации, продолжали ИВЛ, назначали кардио- и вазотропную терапию и пр. Продолжали также поддерживающую инфузионную терапию в темпе физиологической потребности, назначали антибактериальную терапию. Для профилактики тромбоэмболических осложнений через 12 ч после окончания крупных абдоминальных операций начинали вводить прямой антикоагулянт гепарин под контролем величины активированного частичного тромбопластинового времени или времени свертывания крови по Ли-Уайту.

Декураризацию пациентам ФЭ-группы не проводили, поскольку этот прием мог повлиять на скорость восстановления мышечного тонуса. Кроме того, введение антихолинэстеразных препаратов повысило бы риск развития послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) (King M.J. et al., 1988) и могло уравнивать пациентов п- и о-подгрупп относительно частоты развития этого осложнения.

Послеоперационное обезболивание обеспечивали с помощью парентерального введения системных анальгетиков в режиме «по потребности». В группах КПО-, ЛХ-, Р- и АЭ-группах использовали полный агонист опиоидных рецепторов промедол (по 20 мг) и/или неселективные ингибиторы ЦОГ (метамизол по 1000 мг, кетопрофен по 100 мг, кеторолак по 30 мг) и/или парацетамол (по 1000 мг) в рекомендованных суточных дозах. Пациентов НЗ-группы обезболивали только введением неселективных иЦОГ. В протоколе регистрировали количество доз анальгетиков, использованных у пациентов КПО-, ЛХ- и НЗ-групп.

В ФЭп-подгруппе оценка интенсивности боли проводилась каждые 15 минут в течение первых 2 часов послеоперационного периода и, далее, через 6, 12, 24, 48 ч. Необходимость проведения обезболивания определялась пациентом и обычно соответствовала 4-6 баллам ВЦШ. Обезболивание нестероидными проти-

вовоспалительными препаратами в стандартной разовой дозировке – кетопрофен 100 мг – оказывалось эффективным и достаточным во всех случаях.

У пациентов ФЭ-группы после операции регистрировали время до восстановления приемлемого уровня сознания, возможности экстубации трахеи и перевода из операционной в палату послеоперационного пробуждения. На тех же этапах оценки интенсивности боли до момента полного восстановления анализировали степень угнетения когнитивных и координационно-моторных функций. По результатам этого анализа определяли готовность пациента к выписке из амбулаторного стационара.

При ретроспективном исследовании в протокол вносили данные анализов крови, характеристики интра- и послеоперационных осложнений, интраоперационной потребности в препаратах различных фармакологических классов.

В рамках оказания неотложной помощи всем пациентам УОД-группы проводили ИВЛ сначала мешком АМБУ через лицевую маску, затем аппаратом ИВЛ. После доставки в реанимационный зал выполнялась пункция и катетеризация подкожной вены предплечья, а после выполнения вводной анестезии обеспечивали доступ к верхней полой вене по методу Seldinger через подключичную вену из модифицированного нами подключичного доступа (Лебединский К.М. и соавт, 2006).

Схема премедикации заключалась в следующем: для потенцирования анальгезии и блокирования активации факторов системного и локального воспалительного ответа на мощные стрессорные воздействия за 5–10 мин до индукции анестезии внутривенно капельно вводили 5 % раствор ϵ -аминокапроновой кислоты в дозе 60–80 мг·кг⁻¹, дексаметазон 0,2–0,3 мг·кг⁻¹ и неселективные ингибиторы циклооксигеназы: метамизол (25–40 мг·кг⁻¹) или кетопрофен (0,6–0,9 мг·кг⁻¹) или кеторолак (0,7–1,3 мг·кг⁻¹), а также пирензепин (0,2–0,4 мг·кг⁻¹), клемастин (25–30 мкг·кг⁻¹), фамотидин (125–150 мкг·кг⁻¹), апротинин (500–1000 ед·кг⁻¹). При наличии брадикардии добавляли 0,5–1 мг атропина или метацина внутривенно. Внутривенно вливали 3–8 мл·кг⁻¹ кристаллоидных растворов для компенсации гиповолемии и предотвращения чрезмерной гипотензии при индукции анестезии.

Индукцию анестезии выполняли по схеме, включающей в себя бензодиазепины (диазепам или мидазолам) и короткодействующие гипнотики (пропофол или тиопентал-натрий). Интубацию трахеи проводили с использованием прямой ларингоскопии после введения миорелаксантов и орошения глотки и голосовых складок 2 мл 2% раствора лидокаина. ИВЛ проводили в режиме управления по объему с использованием стандартного алгоритма расчета параметров, а их дальнейшую коррекцию осуществляли по данным динамического анализа напряжения углекислого газа в конце выдоха (E_TCO₂). У всех больных для усиления антиноцицептивного действия и гипноза применяли ингаляцию N₂O в соотношении с кислородом 2-3:1, а также одного из галогенсодержащих анестетиков – галотана или изофлюрана (73,5 % наблюдений). Миорелаксацию поддерживали фракционным внутривенным введением недеполяризующего миорелаксанта пипекурониума по 1 мг, ориентируясь на клинические признаки глубины миоплегии. При необходимости на любом этапе анестезии, если снижение ЧСС превышало нижнюю

границу нормы, применяли м-холинолитики (0,5 мг метацина или атропина внутривенно). В случаях возникновения гипертензивной реакции для периферической вегетативной коррекции применяли болюсное введение верапамила (2,5-10 мг) или клонидина (0,1-0,2 мг). При появлении желудочковой экстрасистолии внутривенно назначали лидокаин в дозе 40-200 мг.

Инфузионную терапию проводили растворами кристаллоидов. Объемная скорость плазмозамещения была ориентирована на уровень СИ. При колебании индекса в пределах $\pm 15\%$ от рабочего уровня и повышении сверх указанной цифры темп инфузии выдерживался в пределах $0,13-0,17 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Снижение одного из указанных показателей более чем на 15% купировали увеличением нагрузки жидкостью до его нормализации, включая коллоидные растворы.

Завершение процедуры детоксикации верифицировали хроматографическим тестом на присутствие опиоидов в моче. Выход из анестезии протекал на фоне продолжающейся инфузии АТФ-На.

Параметры центральной гемодинамики изучали у 25 пациентов УОД-группы, а у 11 из них измеряли и регистрировали давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Гемодинамические показатели определяли на трех этапах: перед индукцией анестезии, на максимуме темпа инфузии налоксона и перед пробуждением пациента. Уровень ДЗЛА оценивали на пике скорости введения налоксона.

На восстановительном этапе проводили инфузионную терапию, направленную на обеспечение физиологической потребности и восполнение потерь, например, в результате диареи, до момента восстановления возможности пероральной компенсации. Для купирования абстинентной диареи применяли метоклопрамид $10-30 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$ или лоперамид $2-8 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$. Остаточные болевые ощущения смягчали введением иЦОГ: метамизола, кетопрофена, кеторолака, а также клонидина в дозах, не превышающих разрешенных за сутки. Артериальное давление регулировали с помощью назначения одного препарата или их комбинации, а именно, объемно-дозированной инфузии нитроглицерина, парентерального введения клонидина, перорального назначения ингибитора АПФ эналаприла и/или блокатора кальциевых каналов нифедипина. При психомоторном возбуждении и расстройстве сна назначали бензодиазепины феназепам или диазепам, нейролептики дроперидол или тиопентал, барбитурат тиопентал-натрий. Помимо этого, ремиссию поддерживали пероральным приемом полного антагониста опиоидных рецепторов налтрексона (ревия) в дозе $50 \text{ мг} \cdot \text{сут}^{-1}$. Ретроспективной оценке подвергали осложнения, возникшие во время процедуры и после нее.

Пациентам с нейропатическим болевым синдромом проводили инфузию АТФ-На в расчетном темпе $35-50 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ в период времени от 60 до 150 мин в условиях дневного стационара или палате профильного отделения. В случаях появления побочного эффекта дозу снижали до максимально переносимой, но дозирующее устройство не отключали, при этом период времени введения препарата продлевался. Перед проведением процедуры изучали анамнез заболевания и определяли показания к выполнению инфузии АТФ-На, выявляли противопоказания к его введению; измеряли уровень болевых ощущений. После процедуры

также определяли интенсивность боли и продолжительность периода облегчения.

На основе вышеуказанных протоколов за день до исследования составляли пошаговый план процедур для каждого пациента, в том числе определяли расчетные дозы препаратов. В каждой группе исследования мониторировали показатели, необходимые для анализа и решения поставленных задач. В протоколе исследования фиксировали любые отклонения, как объективно оцениваемых параметров, так и субъективных ощущений в случаях, когда инфузию раствора НАПР проводили у лиц в сознании.

Совместимость препаратов оценивали ретроспективно по следующему алгоритму. При выявлении развития какого-либо побочного эффекта или осложнения наблюдение регистрировали и в дальнейшем внимательно наблюдали ситуации, связанные с необходимостью применения сочетаний препаратов и средств с синергичным действием относительно эффектов АТФ-На.

Для сравнительного или корреляционного анализа регистрировали функциональные параметры сердечно-сосудистой и дыхательной систем – сердечный ритм, частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), сатурацию гемоглобина кислородом (SpO_2) – которые определяли с помощью многофункциональных мониторов различных производителей. Показатели центральной гемодинамики регистрировали с помощью импедансного монитора «Диамант М».

Процедура катетеризации легочной артерии осуществлялась по стандартной методике (Gore J.M. et al., 1985). Катетеризацию легочной артерии выполняли баллонными катетерами Swan–Ganz калибров 5F, 7F и 7,5F с помощью стандартных наборов интродьюсеров калибров 6F и 8F. Баллончик раздували воздухом, контроль положения катетера осуществляли по кривым давления на мониторе.

Влияние интраоперационной инфузии АТФ-На на клеточный состав крови изучали в образцах периферической крови методом визуализации мазка крови под микроскопом с подсчетом в камере Горяева. В работе использовали данные стандартных биохимических исследований крови.

Для измерения и оценки интенсивности послеоперационной боли использовали визуально-аналоговую шкалу или визуально-цифровую шкалу (ВЦШ) (Eggebrecht D.V. et al., 1989). ВЦШ представляет собой линию, разделенную на 100 равных частей, одна крайняя точка которой означает состояние без боли, а противоположная – состояние боли максимальной интенсивности. Пациенту предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Для анализа использовали уровень интенсивности боли на каждом контрольном этапе измерения или показатель суммы величин интенсивности боли во всех точках измерения.

Время и кратность введения обезболивающих препаратов после операции определяли, опираясь на жалобы пациента на сильную боль. При появлении такой жалобы сначала вводили дозу одного из иЦОГ, при недостаточной эффективности – дозу опиоидного агониста промедола, не превышая при этом предельно допустимого суточного количества за сутки ни одного из препаратов.

Несмотря на понимание нами всей условности такого подхода, эффективность антистрессовой защиты при проведении УОД косвенно оценивали на осно-

ве анализа показателей гемодинамики (уровень и вектор изменений АД, ЧСС, СИ, ИОПСС), как, впрочем, это принято в современных научных исследованиях (Habib A.S. et al., 2008).

Первая, с момента окончания операции, сознательная реакция пациента на внешние раздражители, регистрировалась при выполнении пациентом простых команд: открывание глаз, поворачивание головы в указанную сторону. Команды произносились с расстояния 30-40 см от головы больного умеренно громко и четко. Готовность пациента к экстубации определялась на основании наличия трех общепринятых критериев (триады Гейла): (а) приемлемый уровень сознания, достаточный для осознания действительности, (б) спонтанное эффективное дыхание, (в) восстановленный мышечный тонус. Время экстубации отсчитывалось с момента прекращения подачи анестетика и наложения последнего кожного шва до момента извлечения эндотрахеальной трубки.

Для оценки готовности пациента к переводу из операционной применяли шкалу, предложенную Aldrete J.A. и Kroulik D. (1970), которая основана на анализе 5 критериев: двигательной активности, адекватности дыхания, стабильности гемодинамики, уровня сознания и цвета кожных покровов; достижение 10 баллов означало возможность перевода.

Мышечную дрожь оценивали по двум критериям – ее наличию (отсутствию), а также продолжительностью. Аналогичным образом, но на основании субъективных ощущений больного, оценивали головокружение.

Оценка ПОТР проводилась на основании субъективных ощущений тошноты и факта рвоты. С целью получения дополнительной информации производили также регистрацию длительности периода жалоб на тошноту.

Оценку восстановления психомоторных функций производили путем анализа скорости мышления и состояния внимания, то есть способности концентрироваться и переключаться на другую задачу. Процесс мышления оценивали на основании проведения теста «вычитания 7 из 100»: пациенту предлагали произвести устно последовательное вычитание 7, начиная со 100. Тест считали положительным, если время, затраченное на его выполнение, соответствовало времени, зафиксированному в дооперационном периоде (Зотов Е.Е., 2009).

Для оценки устойчивости и переключаемости внимания, динамики работоспособности использовали тест «таблицы Шульте». Пациент должен был отыскать в предложенной таблице, показать и назвать числа в порядке их возрастания. Тест считали положительным, если время, затраченное на его выполнение, соответствовало времени, зафиксированному в предоперационном периоде.

Восстановление двигательной-координационной сферы определяли по устойчивости пациента в позе Ромберга и способности пройти без отклонений расстояние до 10 метров. Тест считали выполненным, если пациент не раскачивался из стороны в сторону, и если он мог пройти 10 м по прямой без отклонений.

Готовность к выписке из стационара определяли с помощью системы PADSS (Postanesthetic Discharge Scoring System, Chung F., 1995), учитывавшей пять параметров: состояние витальных функций (АД, ЧСС, температура, частота дыханий), способность передвигаться, уровень когнитивного статуса, наличие и

интенсивность ПОБС и ПОТР, наличие или отсутствие кровотечения, способность принимать пищу/жидкость и восстановление мочеиспускания.

Для оценки уровня центральной сенситизации использовали оригинальный тест, аналогичный использованному у добровольцев. Тест проводили в шести симметрично расположенных точках (предплечья, коленные суставы и голени). У каждого больного измерение проводили дважды: при первичном предоперационном осмотре пациента, что также минимизировало влияние психоэмоционального фактора на проводимое исследование, и после полного восстановления когнитивных функции, не ранее, чем через два часа после окончания операции.

Интра- и послеоперационную потребность в препаратах и инфузионных растворах, величину дренажных потерь, а также частично количественные и качественные характеристики побочных эффектов и осложнений (в т.ч. ПОТР, послеоперационные осложнения) вносили в протоколы при ретроспективной оценке.

Все упомянутые в этом разделе приборы имели разрешение к использованию в клинической практике от соответствующих департаментов Минздрава РФ и метрологические сертификаты Госстандарта РФ.

Сравнение средних величин выполняли с помощью параметрического *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни. Сравнительные исследования частотных характеристик потребовали применения метода χ -квадрат, но при недостаточной численности случаев использовали поправочный коэффициент Йейтса или точный метод Фишера. Для выявления зависимостей в случаях неправильного распределения применяли *R*-критерий Спирмена или гамма-критерий. Различия в форме распределения исследовали с помощью *g*-критерия Вальда-Вольфовица и/или λ -критерия Колмогорова-Смирнова. В настоящей работе также был применен двухступенчатый вариационный анализ (ANOVA) с использованием *post-hoc* анализа. Статистический анализ выполняли в пакете статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$, а некоторых случаях – при $p < 0,025$.

Результаты исследования и их обсуждение

Значения суммы величин интенсивности боли у добровольцев группы ишемической турникетной боли достоверно различались между эпизодами исследования с применением плацебо и теофиллина: 1231 (545-1675) и 691 (200-1550), соответственно ($p < 0,001$; *T*-критерий Уилкоксона). При этом отмечалась значительная вариабельность между испытуемыми ($p < 0,0001$; ANOVA), однако индивидуальная воспроизводимость данных находилась на приемлемом уровне ($p = 0,4$; ANOVA). Пиковая интенсивность боли была достоверно меньше при введении теофиллина – 48 ± 38 (здесь и далее – $M \pm SD$) против 74 ± 27 при введении плацебо ($p < 0,001$; *U*-критерий Манна-Уитни; рис 1). По времени начала болевых ощущений ($0,9 \pm 3$ мин и $1,5 \pm 4$ мин при введении плацебо и теофиллина, соответственно; $p = 0,14$) и времени пиковой интенсивности боли (27 ± 5 мин и $28 \pm 5,2$ мин при введении плацебо и теофиллина, соответственно; $p = 0,14$) никакой статистически значимой разницы не было получено.

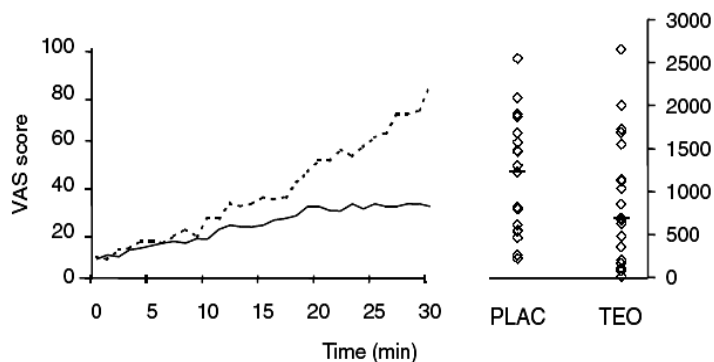


Рисунок 1. Динамика интенсивности боли при выполнении турникетного теста у добровольцев

Таким образом, при предтестовом введении теофиллина в дозе $7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ пиковая интенсивность боли снижалась приблизительно на 35 %.

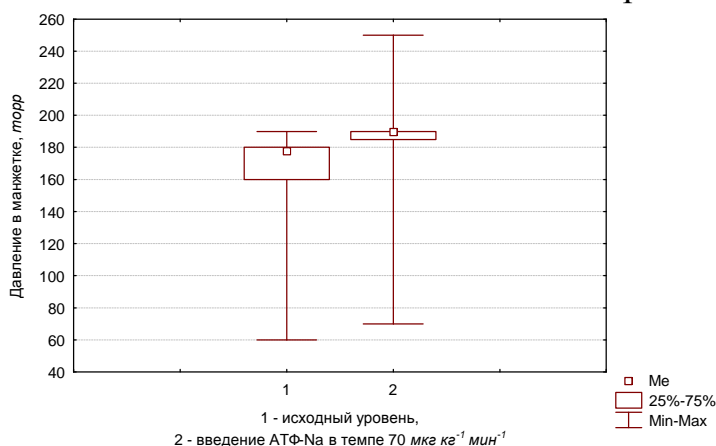


Рисунок 2. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя до введения АТФ-На и во время инфузии препарата со скоростью $70 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$

Выполнение теста с инфузией АТФ-На на модели острой ноцицептивной боли позволило выявить, что статистически достоверная разница в интенсивности ощущения боли между фоновым состоянием ($157,5 \pm 48,8 \text{ торр}$) и при нанесении ноцицептивного раздражения начинается при введении препарата в темпе $70 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ ($179,2 \pm 58,9 \text{ торр}$) – $p=0,04$; Т-критерий Уилкоксона (рис. 2).

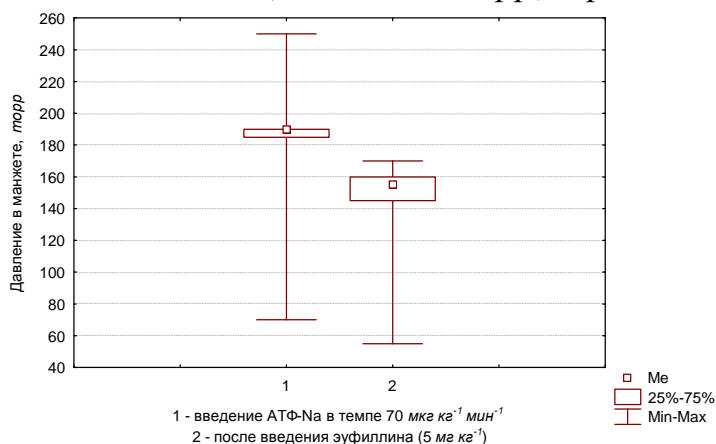


Рисунок 3. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии АТФ-На и после введения эуфиллина при продолжающемся введении препарата НАПР

После введения эуфиллина на фоне инфузии АТФ-На порог боли достоверно снизился с $179,2 \pm 58,9$ до $140,0 \pm 42,5 \text{ торр}$ ($p=0,04$, Т-критерий Уилкоксона; рис. 3).

Внутривенное введение эуфиллина ($5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) на фоне инфузии плацебо статистически достоверно снизило порог болевой чувствительности, по сравнению с

фоновым уровнем: $157,5 \pm 48,8$ торр и $140,0 \pm 42,5$ торр, соответственно ($p=0,04$; Т-критерий Уилкоксона, рис. 4). На рисунке 4.5 представлены графики положения медианы, доверительного интервала и крайних значений интенсивности боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии плацебо и после введения эуфиллина.

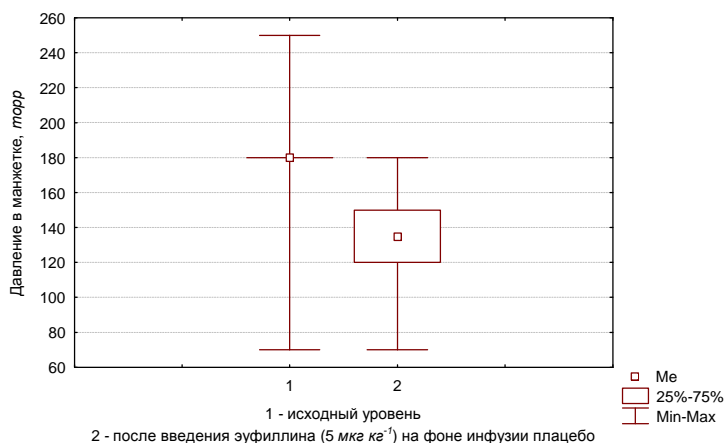


Рисунок 4. Интенсивность боли при воздействии ноцицептивного раздражителя на фоне инфузии плацебо и после введения эуфиллина

Таким образом, инфузия АТФ-На позволила поднять порог сильной боли при воздействии ноцицептивного раздражителя, достигнув достоверного различия при темпе введения $70 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Введение же эуфиллина в дозе $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ статистически достоверно усиливало болевую чувствительность как на фоне введения раствора НАПР, так и при инфузии плацебо.

АТФ-На использовали либо в качестве единственного препарата для анальгезии (82 наблюдения, 16,3 %), либо для достижения целевого эффекта включали в общую схему терапии (406 наблюдения, 83,7 %). В первом случае это были пациенты с наркозависимостью во время УОД и операций и пациенты с нейропатической болью, а во втором – с ноцицептивной болью, связанной с операцией.

Таким образом, несмотря на широкий спектр фармакологических классов препаратов, которые сочетались с инфузией АТФ-На, нежелательных лекарственных взаимодействий ни в одной группе исследования выявлено не было.

Темп введения пипекурониума в КПОп-подгруппе был равен $0,73 \pm 0,23 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (43 пациента, 62,3 % от общего количества больных в подгруппе), в КПОо-подгруппе – $0,68 \pm 0,26 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ (41 пациент, 89,1 %). При анализе дозы миорелаксантов, приведенной к массе тела и продолжительности операции, статистически значимой разницы выявлено не было ($p=0,3$; t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок).

При изучении степени корреляции темпа инфузии АТФ-На и дозы пипекурониума, приведенной к продолжительности операции, вскрыта умеренная положительная связь между этими параметрами со статистически значимой достоверностью ($p=0,008$; γ -критерий; рис 5).

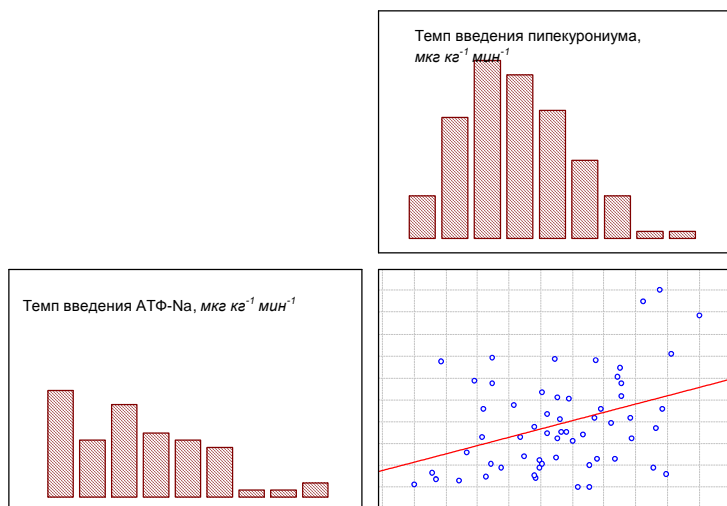


Рисунок 5. Корреляционный анализ темпа введения АТФ-На и дозы пипекурониума, приведенной к продолжительности операции, в КПОп-подгруппе

Таким образом, использование различных методов интраоперационного обезболивания не проявилось различием потребности в миорелаксантах.

По описанной выше технологии интенсивная терапия в процессе УОД была проведена у лиц с тяжелой острой опиоидной интоксикацией, сопровождавшейся угнетением дыхания (начальное E_TCO_2 составило $67,0 \pm 4,9$ мм рт. ст.).

Продолжительность УОД, в среднем, оказалась равной 466 ± 90 мин, а время от момента интубации трахеи до ее экстубации – 422 ± 105 мин. Темп введения АТФ-На во время процедуры составил $24,88 \pm 3,84$ мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. У 36 пациентов (73,5 % случаев) введение в общую анестезию осуществляли пропофолом в средней дозе $2,46 \pm 0,29$ мг·кг⁻¹. Лишь в 26,5 % наблюдений (у 13 пациентов) для индукции анестезии использовали тиопентал-натрия в средней дозе $5,90 \pm 1,40$ мг·кг⁻¹. Потребность в диазепаме значительно варьировала и составила в среднем $0,43 \pm 0,26$ мг·кг⁻¹. Миорелаксацию обеспечивали пипекурониумом в средней дозе, приведенной к длительности УОД и равной $0,52 \pm 0,12$ мкг·кг⁻¹·мин⁻¹. Для профилактики и купирования брадикардии применяли метацин в дозе $13,63 \pm 9,55$ мкг·кг⁻¹. В ряде случаев гипнотический компонент общей анестезии поддерживали ингаляцией галогенсодержащего анестетика галотана. Его концентрация во вдыхаемой газовой смеси колебалась от 0,5 до 1 об.%. Налоксон вводили в нарастающем темпе со средней скоростью, приведенной ко времени инфузии и равной $1,47 \pm 0,27$ мкг·кг⁻¹·мин⁻¹.

Во время УОД проводили инфузионную терапию в объеме $0,08 \pm 0,03$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹. Диурез за это время составил $0,06 \pm 0,03$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹. Темп диуреза при этом коррелировал с объемной скоростью введения жидкости ($p=0,0006$; R-критерий Спирмена).

При измерении ДЗЛА на двух этапах (исходно и на пике скорости введения налоксона) этот показатель ни у одного из исследуемых не превысил уровень 15 мм рт.ст. Кроме того, статистически достоверной разницы между значениями ДЗЛА на этих этапах не было обнаружено ($p=0,11$; T-критерий Уилкоксона).

При корреляционном анализе темпа введения АТФ-На и величины ДЗЛА была обнаружена тесная связь между параметрами ($p=0,01$; R-критерий Спирмена; рис. 6).

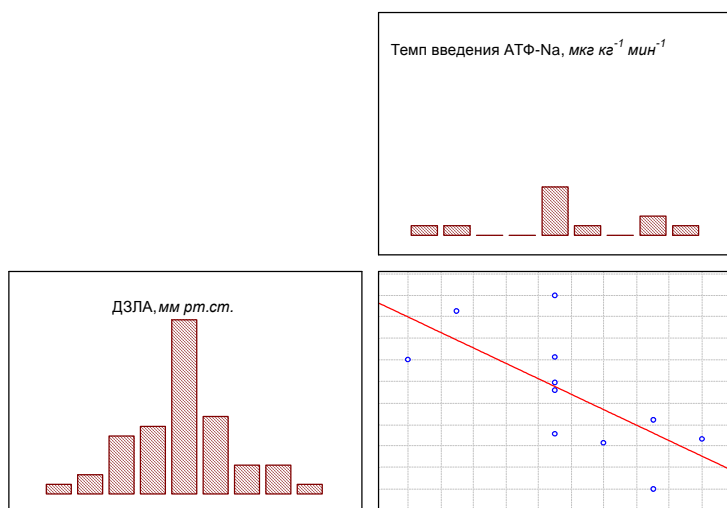


Рисунок 6. Корреляционный анализ темпа введения АТФ-На и ДЗЛА у пациентов УОД-группы

Исследование параметров системной гемодинамики, выполненное на трех этапах, показало, что их изменения соответствовали силе ноцицептивной агрессии, которую представляла инфузия полного антагониста опиоидных рецепторов налоксона, поскольку обусловила развитие острой абстинентной реакции (табл. 1).

Таблица 1.

Уровень СИ и ИОПСС во время процедуры УОД под общей анестезией с инфузией АТФ-На (N=25)

Этапы	СИ, л·м ⁻² ·мин ⁻¹	ИОПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·м ²
Исходные данные	3,23±0,40	2188±282
Пик темпа инфузии налоксона	3,55±0,70*	2498±393*
Конец процедуры	3,29±0,53*	2290±304*

* – $p < 0,05$ по отношению к соответствующим исходным показателям

Статистический анализ данных между этапами позволил обнаружить достоверную разницу между исходными данными и показателями на этапе максимальной скорости инфузии налоксона (для СИ: $p=0,008$; для ИОПСС: $p<0,001$; Т-критерий Уилкоксона), а также в конце процедуры (для СИ: $p=0,04$; для ИОПСС: $p=0,01$; Т-критерий Уилкоксона).

При проведении УОД в пяти наблюдениях (10,2 % от общего числа) были зарегистрированы такие осложнения как синусовая тахикардия у 2 пациентов (4 % случаев), желудочковая экстрасистолия у 2 пациентов (4,1 % случаев) и артериальная гипертензия у 4 пациентов (8,2 % случаев), которые были купированы внутривенным введением верапамила, лидокаина и клонидина, соответственно.

Наиболее частой жалобой после процедуры оказался общий дискомфорт (100 % пациентов), граничивший с болевыми ощущениями или сопровождавшийся в 69,4 % случаев (34 пациента) четко определяемой болью. Из них боль, локализованная в животе, отмечена в 16,3 % случаев (8 пациентов), в спине – в 38,8 % случаев (19 пациентов), в нижних конечностях – 30,6 % случаев (15 пациентов), и единожды в шее (2,0 % случаев). Головная боль в одном случае была ассоциирована с выраженной артериальной гипертензией.

Таким образом, после УОД у каждого пациента развиваются те или иные осложнения, ухудшающие качество жизни и увеличивающих продолжительность

лечения в палатах интенсивной терапии.

При изучении потребности в анальгетических препаратах пациентов КПО-подгрупп статистических различий выявлено не было. Статистической разницы также не было обнаружено и при анализе продолжительности обезболивающей терапии.

Существующие тенденции более высокой эффективности предложенного в настоящей работе метода интраоперационного обезболивания были вскрыты при сравнении среднесуточного количества доз наркотического анальгетика промедола, отнесенной к длительности его применения – $2,69 \pm 0,87$ и $3,06 \pm 0,69$ ($p=0,02$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 7).

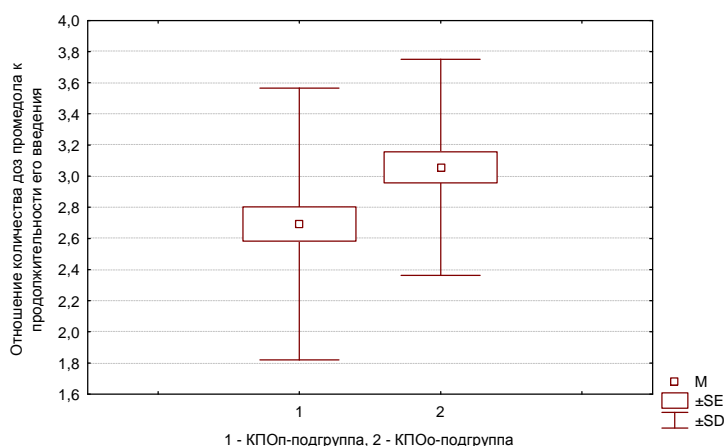


Рисунок 7. Сравнительный анализ отношения доз промедола к продолжительности его введения у пациентов КПО-подгруппы

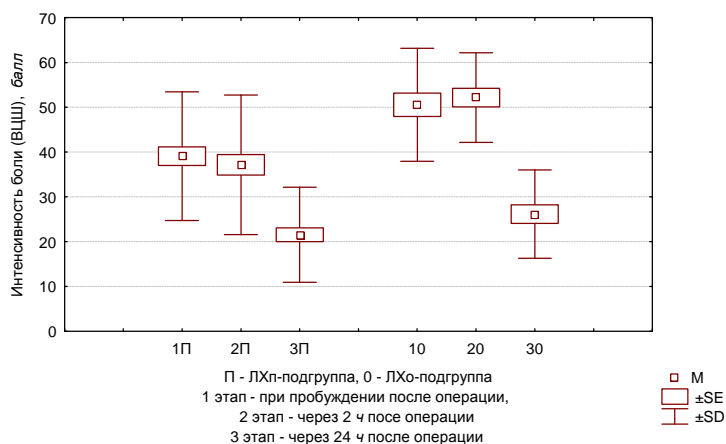


Рисунок 8. Динамика интенсивности боли на трех этапах послеоперационного периода у пациентов ЛХ-группы

Интенсивность боли в послеоперационном периоде (рис. 8) статистически значимо различалась у пациентов разных ЛХ-подгрупп на этапе пробуждения после операции непосредственно на операционном столе ($39,1 \pm 14,4$ и $50,8 \pm 12,9$; соответственно; $p=0,002$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и через два часа после окончания хирургического вмешательства ($37,1 \pm 15,6$ и $52,7 \pm 9,8$; соответственно; $p=0,00006$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Через 24 ч после операции достоверность различий была утрачена ($p=0,08$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок) и подгруппы по этому параметру стали статистически однородны.

Статистическая обработка данных, полученных при изучении потребности в наркотических анальгетиках пациентов ЛХп- и ЛХо-подгрупп, показала, что ин-

траоперационная инфузия АТФ-На способствовала статистически достоверному снижению частоты введения этих препаратов: $0,04 \pm 0,21$ и $0,30 \pm 0,47$, соответственно ($p=0,000001$; r -критерий Вальда-Вольфовица; $p=0,008$; точный метод Фишера). Аналогичную ситуацию наблюдали при исследовании потребности в иЦОГ. В первые сутки послеоперационного периода пациенты ЛХп-подгруппы потребовали в среднем $2,09 \pm 0,63$ введений ненаркотического анальгетика, пациенты ЛХо-подгруппы – $2,60 \pm 0,50$ ($p=0,007$; U -критерий Манна-Уитни; рис. 9).

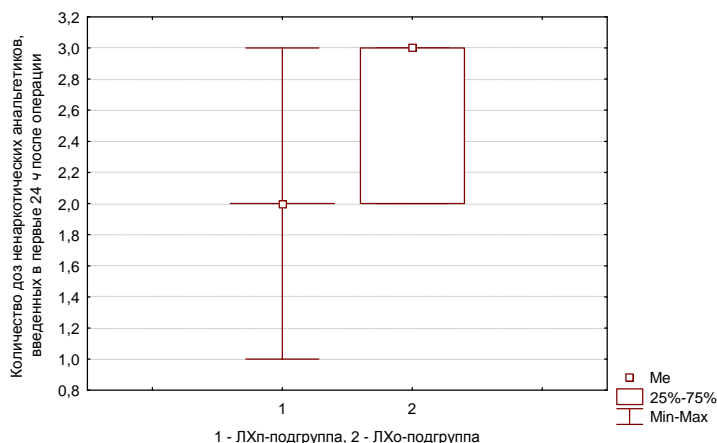


Рисунок 9. Сравнительный анализ количества доз ненаркотических анальгетиков, введенных в первые 24 ч после операции пациентам ЛХп- и ЛХо-подгрупп

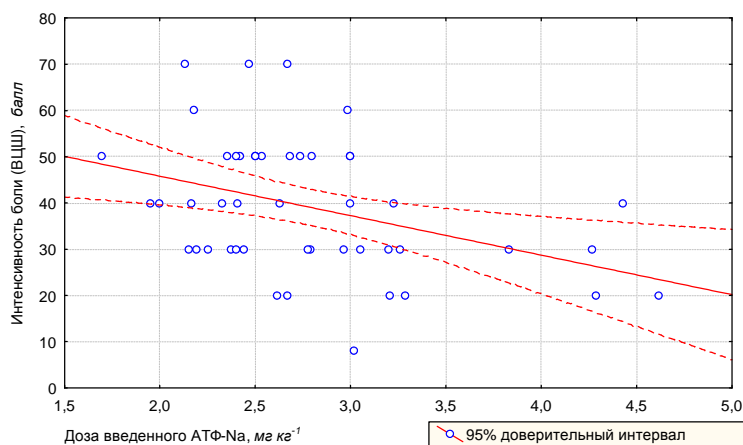


Рисунок 10. Корреляционный анализ средней дозы АТФ-На, введенной за время операции, и интенсивности боли при пробуждении у пациентов ЛХп-подгруппы

При сопоставлении средней дозы АТФ-На, введенной за время операции, с интенсивностью боли при пробуждении была выявлена достоверная обратная умеренная корреляционная связь, которая может быть выражена следующим уравнением регрессии: $Y = 7,363 \cdot X - 0,117$, $p=0,007$; $r=-0,38$ (коэффициент линейной корреляции Пирсона); где Y – интенсивность боли, измеренная в баллах с помощью ВЦШ, а X – доза АТФ в $mg \cdot kg^{-1}$ (рис. 10).

Обезболивание с помощью инфузии АТФ-На обеспечило такой уровень защиты, что первое введение анальгетика пациенты ФЭп-подгруппы потребовали в среднем значительно позже ($117,2 \pm 47,6$ мин), чем в ФЭо-подгруппе ($151,8 \pm 28,0$ мин), а это отразилось на результатах статистического анализа при сравнении величин между подгруппами: $p=0,000001$; U -критерий Манна-Уитни (рис. 11).

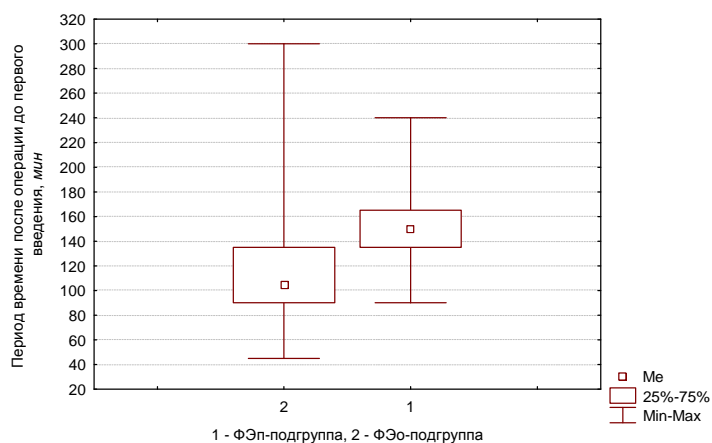


Рисунок 11. Период времени с момента окончания операции до первого введения обезболивающего препарата

В то же время, разные методы обезболивания не повлияли на кратность обезболивания в первые 24 ч послеоперационного периода, которая оказалась практически равной в ФЭп- и ФЭо-подгруппе: $2,5 \pm 0,7$ против $2,5 \pm 0,7$ ($p=1$; t -критерий Стьюдента для независимых выборок).

Статистическое достоверное различие в интенсивности боли между ФЭп- и ФЭо-подгруппами наблюдали с 45 по 105 мин после операции с максимумом разницы на 75 мин (рис. 12).

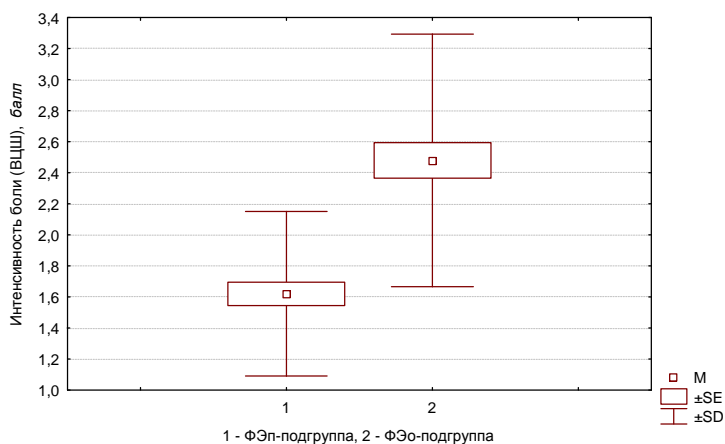


Рисунок 12. Интенсивность боли через 75 мин после операции у пациентов ФЭп- и ФЭо-подгрупп

При сравнении уровня порога нестерпимой боли после операции у пациентов различных подгрупп на стороне хирургического вмешательства у пациентов ФЭп- и ФЭо-подгрупп статистическая разница была обнаружена только на голени. На противоположной же стороне уровень порога у пациентов ФЭп-подгруппы был статистически достоверно ниже и на голени (рис. 13), и на надколеннике.

Таким образом, периоперационная инфузия АТФ-На не выявила преимуществ перед инфузией фентанила в отношении величины порога нестерпимой боли, измеренной на верхней и нижней конечности с оперированной стороны и верхней конечности противоположной стороны, но позволила в послеоперационном периоде повысить уровень порога нестерпимой боли, измеренного на нижней конечности, особенно на стороне, противоположной операции.

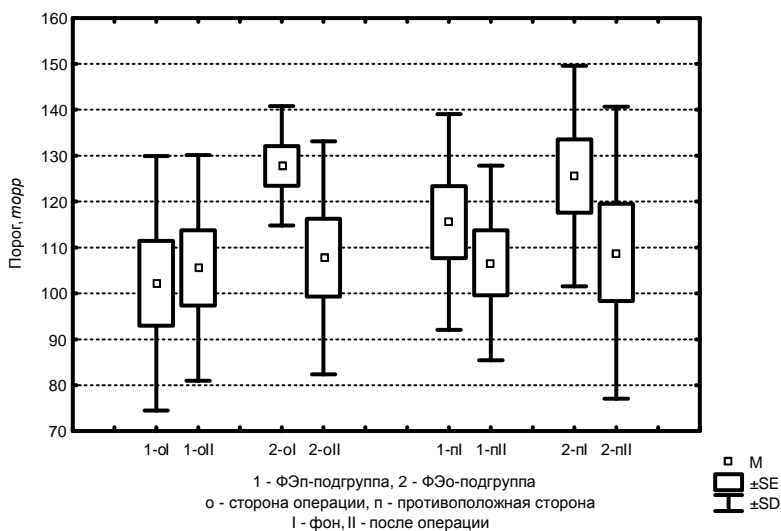


Рисунок 13. Величины порога нестерпимой боли, измеренного на голени

Пациенты ФЭп-подгруппы статистически достоверно раньше начинали реагировать на команды при пробуждении после операции, чем пациенты ФЭо-подгруппы: через $77,8 \pm 18,1$ сек и через $103,1 \pm 46,7$ сек, соответственно ($p=0,0006$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 14).

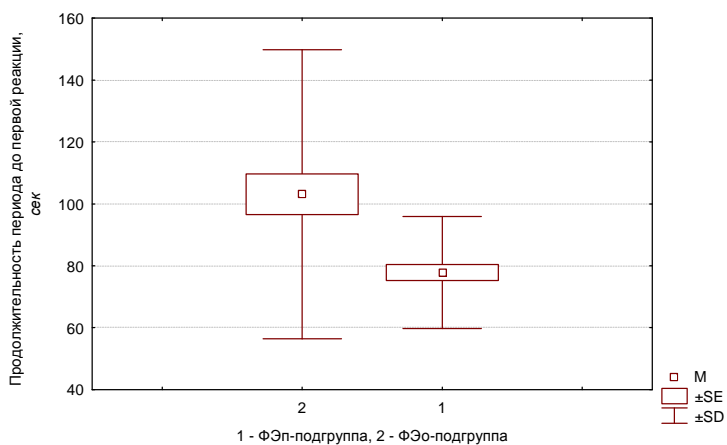


Рисунок 14. Продолжительность периода времени от конца операции до первой адекватной реакции на голосовую команду у пациентов ФЭ-подгрупп

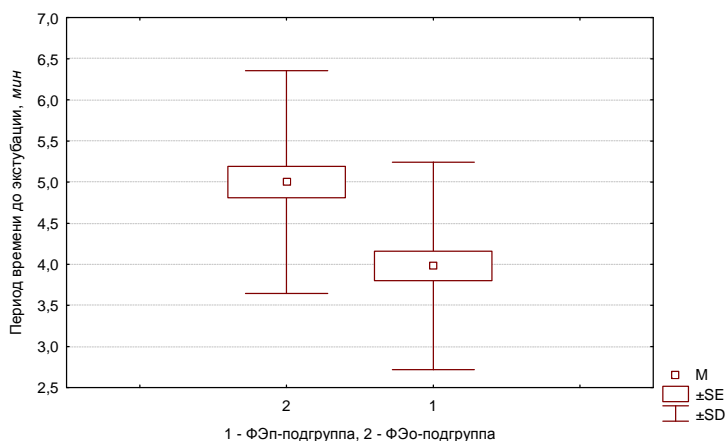


Рисунок 15. Продолжительность периода времени от конца операции до экстубации трахеи у пациентов ФЭ-подгрупп

Период времени от момента окончания операции до момента экстубации трахеи также был достоверно меньше у пациентов, у которых обезболивание осуществляли с помощью инфузии АТФ-На, по сравнению с пациентами, получавшими опиоиды, – $3,98 \pm 1,26$ мин против $5,00 \pm 1,36$ мин, соответственно

($p=0,0002$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 15).

В целом, к переводу из операционной были готовы раньше пациенты ФЭп-подгруппы ($9,60 \pm 1,41$ мин). Для пациентов ФЭо-подгруппы это время составило $11,22 \pm 2,03$ мин ($p=0,00001$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 16).

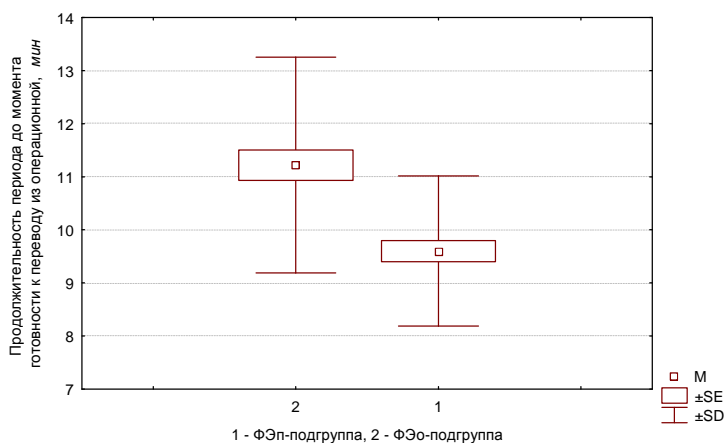


Рисунок 16. Продолжительность периода времени от конца операции до достижения 10 баллов по шкале Aldrete у пациентов ФЭ-подгрупп

Таким образом, скорость восстановления приемлемого уровня сознания для выполнения вербальных команд, готовности к экстубации и переводу из операционной была выше у пациентов ФЭп-подгруппы в сравнении с пациентами ФЭо-подгруппы.

Скорость восстановления когнитивных функций, определяемых с помощью теста «вычитание 7 из 100», оказалась статистически достоверно выше в ФЭп-подгруппе ($52,70 \pm 14,22$ мин) по сравнению с ФЭо-подгруппой ($68,40 \pm 34,23$ мин) – $p=0,003$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок (рис. 17).

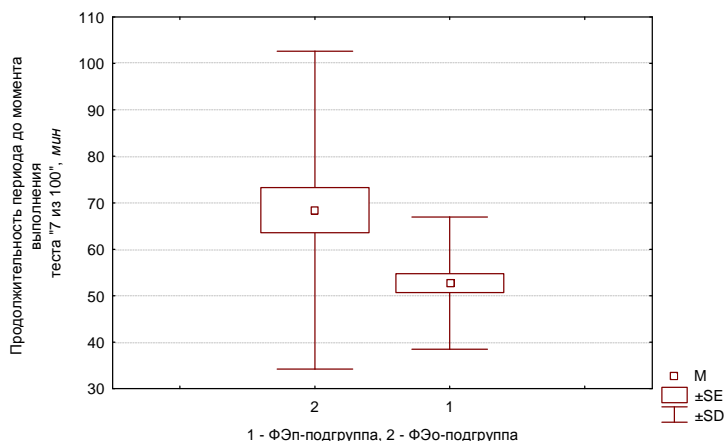


Рисунок 17. Продолжительность периода времени от окончания операции до момента правильного выполнения теста «вычитание 7 из 100» у пациентов ФЭ-подгрупп

Более раннее правильное выполнение теста на внимание по таблицам Шульте продемонстрировали пациенты ФЭп-подгруппы, которым для этого потребовалось в среднем $87,90 \pm 16,32$ мин. Пациенты ФЭо-подгруппы могли выполнить тест лишь через $101,60 \pm 33,77$ мин. Статистический анализ выявил достоверное различие между подгруппами, при этом $p=0,01$ (t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 18).

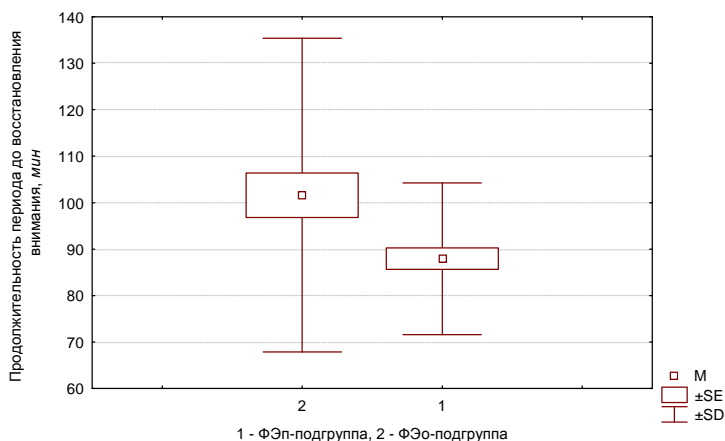


Рисунок 18. Продолжительность периода времени от окончания операции до момента правильного выполнения теста на внимание по таблицам Шульте у пациентов ФЭ-подгрупп

Таким образом, было выявлено, что восстановление когнитивных функций у пациентов, получавших инфузию АТФ-На, происходило достоверно раньше, чем в подгруппе пациентов с обезболиванием фентанилом.

Возврат к приемлемому уровню моторно-координационного статуса потребовал меньше времени в ФЭп-подгруппе. Этот временной промежуток с высокой степенью достоверности отличался от таковой у пациентов ФЭо-подгруппы. Действительно, тест на устойчивость в позе Ромберга был выполнен в ФЭп-подгруппе через $75,8 \pm 16,3$ мин, а в ФЭо-подгруппе – через $109,8 \pm 39,6$ мин ($p=0,0000001$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 19). Выполнение теста на способность пройти по прямой 10 м оказалось возможным через $99,6 \pm 22,6$ мин и $129,7 \pm 40,3$ мин, соответственно ($p=0,00001$; $t=4,60$; t-критерий Стьюдента для независимых выборок; рис. 20).

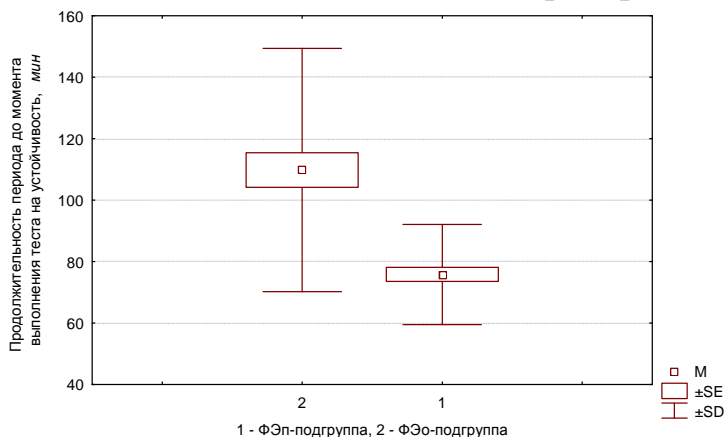


Рисунок 19. Продолжительность периода времени от окончания операции до возможности выполнения теста на устойчивость в позе Ромберга у пациентов ФЭ-подгрупп

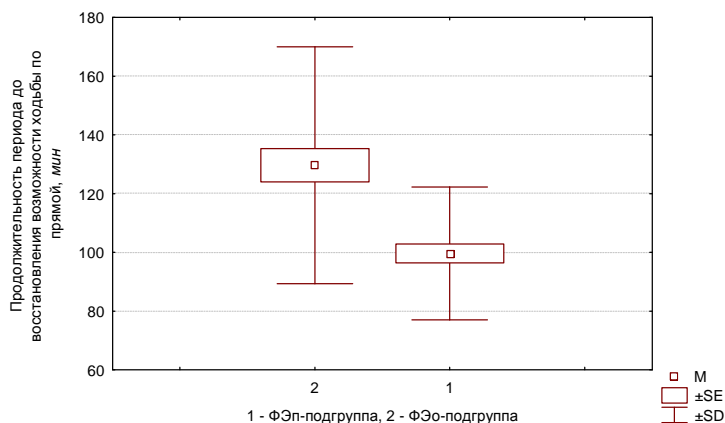


Рисунок 20. Продолжительность периода времени от окончания операции до возможности выполнения теста «ходьба по прямой 10 м» у пациентов ФЭ-подгрупп

Таким образом, инфузия АТФ-На во время операции способствовала более раннему восстановлению моторно-координационных возможностей, в сравнении с применением фентанила.

Применение сравниваемых методов системного обезболивания обнаружило статистически достоверные различия между пациентами ФЭп- и ФЭо-подгрупп по тяжести ПОТР: $0,14 \pm 0,4$ и $0,34 \pm 0,72$, соответственно ($p=0,0001$; r -критерий Вальда-Вольфовица).

Статистическая неоднородность тяжести ПОТР при выходе из общей анестезии после экстубации была зафиксирована у пациентов ЛХ-подгрупп: в ЛХп-подгруппе – $0,11 \pm 0,31$; в ЛХо-подгруппе – $0,61 \pm 0,74$ ($p=0,0000001$; r -критерий Вальда-Вольфовица). При этом даже анализ частоты выявил достоверную разницу между подгруппами: в ЛХп-подгруппе – 66 из 118 наблюдений, а в ЛХо-подгруппе – 21 из 33 наблюдений ($p=0,0007$; χ^2 -критерий с поправкой Йетса).

Сеансы лечения пациентам с нейропатической болью проводили в различных режимах. Средний темп введения АТФ-На во время сеанса лечения нейропатической боли составил $31,2 \pm 6,5 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ с колебаниями от 12,0 до $44,4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Пятнадцати пациентам (62,5 % от общего числа) выполнили один сеанс, 9 пациентам сеансы проводили многократно – от 3 до 5 на один курс. Два пациента (8,3 % от общего числа) получили от 2 до 3 курсов лечения. Поскольку результаты были схожими, то в работу включены данные только первого курса такого лечения.

Продолжительность сеансов колебалась от 40 до 220 мин, что в среднем составило $93,33 \pm 40,53 \text{ мин}$. У одного пациента длительность последующих сеансов была увеличена в 2,5 раза по сравнению с первыми тремя в связи с отчетливой зависимостью продолжительности инфузии АТФ-На и продолжительности последующего безболевого периода. При изменении времени сеанса в исследование были включены те наблюдения, при которых результаты лечения оказались лучшими.

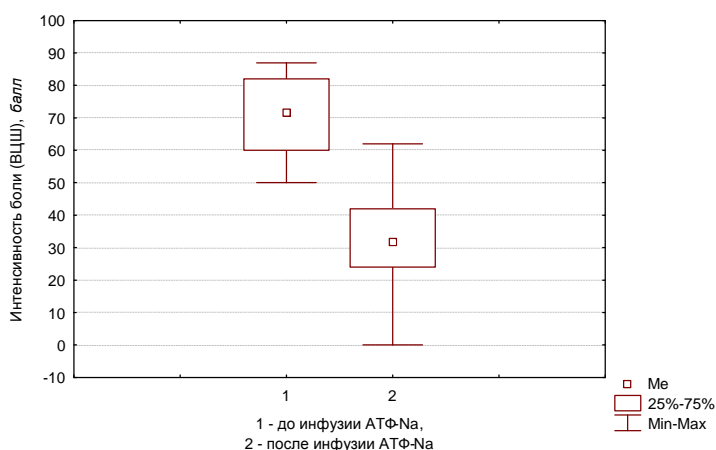


Рисунок 21. Динамика интенсивности боли в результате инфузии АТФ-На у пациентов НБС-группы

После проведения инфузии АТФ-На все пациенты отмечали улучшение самочувствия и снижение интенсивности боли. Уровень боли до терапии, в среднем, равнялся $70,0 \pm 12,6$ баллов по ВЦШ. В результате проведенного лечения, в среднем, это значение снижалось на $38,5 \pm 18,1$ балла и достигало $31,5 \pm 16,2$ балла – $p=0,00002$; $Z=4,29$; T -критерий Уилкоксона (рис. 21).

Таким образом, в итоге у лиц в сознании побочные эффекты введения АТФ-На появлялись относительно часто (32 наблюдения, 33,0 %), хотя и носили в большинстве случаев субъективный характер (таб. 2).

У пациентов хирургического профиля побочные эффекты инфузии АТФ-На в рабочем темпе встречались значительно реже, чем в группе добровольцев и страдающих нейропатической болью. Однако, следует отметить, что некоторые из них были потенциально жизнеугрожающими. Интраоперационные осложнения, связанные с применением АТФ-На, отмечены у 71 пациента (17,3 % от числа больных хирургических групп, в которых использовали этот вид обезболивания).

Таблица 2.

Спектр и частота интраоперационных побочных эффектов и осложнений инфузии АТФ-На у пациентов хирургических групп (N=552)

№	Побочный эффект	п-подгруппы		о-подгруппы		p-уровень (χ^2 -критерий)
		абс.	отн., %	абс.	отн., %	
1.	Без побочных эффектов	339	82,7	112	79,0	0,3
2.	Брадикардия менее 50 мин ⁻¹	15	3,7	7	4,9	0,7
3.	Снижение сатурации по пульсоксиметру менее 92%	21	5,1	4	2,8	0,4
4.	Предсердная экстрасистолия	9	2,2	6	4,2	0,3
5.	Желудочковая экстрасистолия	20	4,9	7	4,9	0,8
6.	Отсроченная экстубация	6	1,5	6	4,2	0,1
	ВСЕГО	410	100	142	100	

Снижение темпа введения АТФ-На потребовалось у 16 человек, что составило 3,9 % от числа пациентов хирургических групп, получивших инфузию этого препарата. Из данных, приведенных в этой таблице следует, что наиболее частым осложнением инфузии АТФ-На явилось снижение SpO₂.

Доля пациентов, потребовавших отмены инфузии АТФ-На из-за развития осложнений, оказалась значительно меньшей, чем частота побочных эффектов, и составила 2,2 % от числа пациентов хирургических групп, получивших инфузию АТФ-На (таб. 3).

Таблица 3.

Спектр и частота интраоперационных осложнений, потребовавших прекращения инфузии АТФ-На у пациентов хирургических групп (N=9)

№№	Причина	Абс. число	Отн. доля, %
1.	Снижение сатурации	4	44,4
2.	Брадикардия	1	11,1
3.	Бронхоспазм	4	44,4
	ИТОГО	9	100

При проведении УОД ни в одном наблюдении отключения инфузии АТФ-На не потребовалось.

Таким образом, ни длительность лечения в палате интенсивной терапии, ни частота послеоперационных осложнений не имеют статистически достоверной разницы у пациентов КПО-подгрупп. В то же время существует обратная корреляционная связь между темпом введения АТФ-На во время крупной абдоминальной операции и длительностью лечения в палате интенсивной терапии (рис. 22).

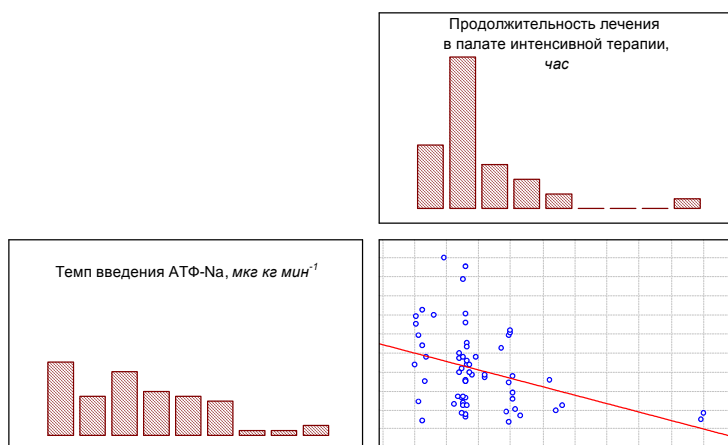


Рисунок 22. Корреляционный анализ между темпом введения АТФ-На и длительностью лечения в палате интенсивной терапии в послеоперационном периоде у пациентов КПОп-подгруппы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что неселективные агонисты пуриновых рецепторов обладают уникальным профилем фармакологического действия, в частности, в отношении их влияния на функциональную активность тех отделов нервной системы, которые отвечают за проведение ноцицептивной информации. Эта уникальность обусловлена множественностью локусов антиноцицептивного действия, вследствие чего НАПР обладают способностью бороться с ноцицептивной болью и болью, вызванной изменением функционирования элементов нервной системы, являющихся частью ноцицептивных путей при отсутствии морфологического их повреждения.

Принимая во внимание фармакокинетические и фармакодинамические особенности НАПР и современные возможности мониторинга деятельности функциональных систем организма во время анестезии, можно утверждать, что, даже несмотря на возможность развития неблагоприятных эффектов, инфузия АТФ-На представляется достаточно безопасной. Исходя из собственного опыта, следует заметить, что самый частый побочный эффект – снижение сатурации по пульсоксиметру – носил характер артефакта метода. Поэтому, обладая минимальными побочными эффектами, инфузия НАПР может занять место базового метода послеоперационного обезболивания, к которому целесообразно присоединять введение опиоидных агонистов и/или иЦОГ, в условиях необходимого в каждой конкретной ситуации мониторинга систем жизнеобеспечения.

Считаем важным еще раз упомянуть о том, что основные ограничения применения препаратов НАПР действительно обусловлены их неселективностью. Это побуждает поставить вопрос о направлении усилий фармакологов на поиск, синтез и внедрение в клиническую работу селективных агонистов А₁-пуриновых рецепторов.

Неселективные агонисты пуриновых рецепторов являются предметом научных исследований с 20-х годов прошлого столетия. Интерес к этому классу соединений не только не исчезает, но можно отметить нарастающий поток посвященных им научных публикаций. Исследования возможности применения этого класса препаратов для лечения боли, начатые в конце 1980-х – начале 1990-х годов в Швеции, Японии и США, также не прекращаются, а настоящая работа выполнена в продолжение этих исследований частично в сотрудничестве с исследо-

вательской группой по изучению анальгетической активности НАПР шведского Каролинского института.

Несмотря на обилие отдельных исследований и раскрытие множества интересных фактов, препараты НАПР не получили пока широкого распространения в практической медицине. Одним, но очень важным, исключением является их использование в схеме терапии наджелудочковых тахикардий. Следует выразить надежду, что результаты этой работы будут способствовать внедрению различных лечебно-диагностических методов на основе инфузии препаратов НАПР, в частности, АТФ-На. Более того, получения доказательств высокой антиноцицептивной/анальгетической активности НАПР инициировали проведение клинических испытаний инфузии АТФ-На в качестве периоперационного анальгетика по заданию одного из производителей препарата для включения в число показания к его применению болевых синдромов различного происхождения.

Наиболее важной отличительной чертой данного исследования от работ западных коллег следует считать большое число наблюдений и исключительно широкий спектр клинических ситуаций, в которых изучали возможности препарата НАПР.

Еще одна особенность данной работы состоит в стремлении изучить не только эффективность этого класса препаратов в отношении нивелирования болевых ощущений, но оценить влияние инфузии НАПР на самочувствие пациента и последствия такого лечения для различных органов и систем организма.

Таким образом, настоящая работа пополнила длинный список исследований, подтверждающих наличие у пуринов мощного анальгетического эффекта. В то же время, она впервые продемонстрировала высокую эффективность применения этого класса препаратов для защиты пациентов, подвергающихся операциям на органах верхнего этажа брюшной полости, в том числе вмешательствам большого объема и длительности, а также возможность, безопасность и целесообразность сочетанного применения пуринов и опиоидов.

ВЫВОДЫ

1. Пуринергический компонент антиноцицептивной системы характеризуется дозис-зависимостью, обеспечивая базальную антиноцицептивную активность при физиологических концентрациях неселективных пуриновых агонистов и проальгогенный эффект – при высоких концентрациях этих веществ.
2. Системное введение неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия оказывает выраженный обезболивающий эффект при ноцицептивной боли у добровольцев и хирургических пациентов, а сочетание с традиционной опиоидной анальгезией позволяет повысить качество обезболивания.
3. Неселективный агонист пуриновых рецепторов аденозинтрифосфат натрия высокоэффективен при лечении нейропатической боли.
4. Инфузия аденозинтрифосфата натрия ингибирует механизм центральной сенситизации в клинических условиях.

5. Сочетания аденозинтрифосфата натрия с фармакологическими средствами, используемых для общей анестезии и при лечении хронических болевых синдромов, являются безопасными и не снижают эффективности ни одного из препаратов.
6. В сравнении с применением фентанила у амбулаторных пациентов использование аденозинтрифосфата натрия значительно снижает частоту послеоперационных осложнений и ускоряет выписку больных из амбулаторного учреждения.
7. Наиболее частым осложнением по данным пульсоксиметрии является снижение сатурации гемоглобина кислородом, причины которого связаны с развитием вазодилатации в большом и малом кругах кровообращения.
8. Инфузия аденозинтрифосфата натрия является безопасной и эффективной методикой профилактики жизнеугрожающих осложнений ультрабыстрой опиоидной детоксикации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пуриновая анальгезия с использованием аденозинтрифосфата натрия может быть использована в общехирургической клинике наравне с традиционной опиоидной анальгезией фентанилом в стандартных дозах. Особенно предпочтительным выбор пуриновой анальгезии представляется при наличии противопоказаний к использованию опиоидов, например, наркозависимости в анамнезе.
2. Применение пуриновой анальгезии противопоказано у пациентов с острыми инфекционно-воспалительными процессами, гиповолемическим и другими видами шока, с сопутствующей подагрой и другими видами патологии пуринового обмена, заболеваниями органов внешнего дыхания, сопровождающимися обструкцией бронхов, стенокардией напряжения III-IV функционального класса, нарушениями проводимости и возбудимости миокарда в виде синдрома слабости синусового узла, сино-атриальной и атрио-вентрикулярной блокад любой степени и блокады левой ножки пучка Гиса.
3. Предоперационная подготовка, включая премедикацию и достижение нормоволемии, у пациентов, которым планируется проведение пуриновой анальгезии, проводится по стандартным правилам.
4. Обеспечение безопасности пациента во время операции с применением пуриновой анальгезией требует обязательного использования для введения раствора аденозинтрифосфата натрия инфузионного насоса. Преднамеренные или случайные болюсные введения препарата (например, при промывании внутривенного катетера) должны быть полностью исключены, о чем следует специально проинструктировать средний медицинский персонал.
5. Во время инфузии аденозинтрифосфата натрия в распоряжении врача должен быть антагонист аденозиновых рецепторов типа P_1 – теofilлин (эуфиллин) в лекарственной форме для внутривенного введения. Показанием к использованию этого препарата в дозе 3–4 мг/кг является ситуация, когда любой из нежелательных эффектов пуринов (бронхоспазм, нарушение ритма и проводимости

сердца, выраженное снижение сатурации гемоглобина) сохраняется через 3–5 мин после прекращения внутривенной инфузии аденозинтрифосфата натрия.

6. Необходимым требованием безопасности пациента во время пуриновой анальгезии является также стандартный мониторинг, включающий непрерывное присутствие в операционной квалифицированного персонала, ЭКГ, пульсоксиметрию, неинвазивный контроль артериального давления и контроль пикового давления в дыхательных путях на вдохе.
7. Для улучшения качества послеоперационного обезболивания перед вводимой анестезией внутривенно вводятся глюкокортикоиды (например, дексаметазон в дозе 0,15–0,25 мг/кг) и/или НПВС (например, кетопрофен в дозе 1,5–2 мг/кг).
8. Инфузию аденозинтрифосфата натрия следует начинать как минимум за 10 мин до индукции анестезии в темпе $15\text{--}25 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Анальгетический эффект, достаточный для обезболивания операции, развивается при скорости инфузии $35\text{--}50 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Указанная скорость введения вместе с орошением слизистой оболочки языка, надгортанника и голосовых складок 2% раствором лидокаина позволяет смягчить реакцию гемодинамики на интубацию трахеи, а затем и на разрез кожи.
9. Для бóльшей предсказуемости эффектов инфузии АТФ следует использовать схему ступенчатого повышения темпа его введения перед вводимой анестезией.
10. У пациентов с сопутствующей эссенциальной или симптоматической артериальной гипертензией (например, на этапе выделения феохромоцитомы) темп введения препарата, который следует титровать по величинам АД или МОК и ОПСС, может быть увеличен до $100\text{--}120 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$, причем увеличение скорости инфузии должно производиться постепенно. На завершающих этапах операции темп введения АТФ может быть снижен до $15\text{--}17 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$. Отключать инфузионный насос следует непосредственно перед транспортировкой пациента из операционной.
11. Сочетанное применение пуриновой и опиоидной анальгезии может осуществляться двумя различными способами. Первый из них предполагает, что на фоне пуриновой анальгезии, проводимой по стандартной методике, этап оперативного доступа дополнительно обезболивается болюсным введением фентанила в дозе 2–3 мкг/кг внутривенно. При втором способе совместного использования, напротив, стандартная методика опиоидной анальгезии дополняется инфузией пуринов в вышеуказанном темпе на этапах индукции (перед интубацией трахеи и разрезом кожи) и выхода из анестезии, а также по мере необходимости – при возникновении эпизодов артериальной гипертензии и/или тахикардии.
12. При проявлении побочных эффектов пуринов следует руководствоваться общей последовательностью, включающей (а) возможную симптоматическую коррекцию (например, введение м-холинолитиков или изменение параметров вентиляции), (б) последовательное снижение темпа инфузии аденозинтрифосфата натрия вплоть до ее прекращения с переходом на альтернативную методику анестезии, и, наконец, при неэффективности этих мер – (в) внутривенное введение эуфиллина в дозе 3–4 мг/кг.

13. Последовательность действий при гемодинамически значимом снижении ЧСС на фоне инфузии пуринов включает введение м-холинолитиков (метацина или атропина по 1 мг до суммарной дозы 0,04 мг/кг), при неэффективности которого применяют антагонист P₁-рецепторов – эуфиллин в дозе 3–4 мг/кг внутривенно (максимальная доза при остановке кровообращения 5–6 мг/кг) и переходят на альтернативную методику анальгезии. При отсутствии эффекта показана инфузия β₁-адреномиметиков (дофамин в темпе более 4 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹), неэффективность которой является, в свою очередь, показанием к временной электрокардиостимуляции (ВЭКС).
14. Последовательность действий при снижении SpO₂ ниже 90% на фоне инфузии аденозинтрифосфата натрия предполагает в качестве начального этапа исключение причин падения сатурации, не связанных с инфузией пуринов. При отсутствии таковых показано снижение темпа инфузии анальгетика вплоть перехода на альтернативную методику анальгезии. Неэффективность этих мер требует внутривенного введения антагониста P₁-рецепторов эуфиллина в дозе 3–4 мг/кг, а также, в тяжелых случаях, увеличения фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F_IO₂).
15. В отсутствии эффектов от иЦОГ и опиоидов следует предполагать участие нейropaтических механизмов и выявлять их инфузией АТФ. При неэффективности – дать заключение о вовлечении симпатического влияния или развитии ишемического компонента невоспалительного происхождения.
16. Анальготестирование с помощью инфузии АТФ-На может быть проведено по следующим правилам:
- введение АТФ-На следует выполнять только с помощью объемно-дозировочного устройства;
 - эффективный темп введения АТФ-На равен 40 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ (от 35 до 50 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹);
 - продолжительность инфузии АТФ-На должна быть не менее 120 мин;
 - оценку интенсивности боли по любой шкале следует проводить каждые 60 мин;
 - для профилактики развития побочных эффектов и негативного отношения пациента к ним рекомендуется достигать эффективного темпа введения ступенчато с приростом 10-20 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹;
 - при развитии побочных эффектов темп введения АТФ-На следует уменьшить на 5 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ с оценкой изменений состояния через 5-10 мин.
17. Внутривенная инфузия АТФ-На в темпе 35-50 мкг·кг⁻¹·мин⁻¹ в течение 120 мин может быть использована в схеме десенситизационной терапии.
18. Инфузию НАПР (АТФ-На) не следует проводить, если в качестве сопутствующей патологии пациент имеет:
- синдром слабости синусного узла
 - сино-аурикулярную, атрио-вентрикулярную блокады или блокады ножек пучка Гиса;
 - тяжелую форму бронхиальной астмы или применение для лечения бронхиальной астмы неселективных антагонистов пуриновых рецепторов;

- выраженный стеноз коронарных артерий;
- тромбоцитопению и/или тромбоцитопатию;
- артериальную гипотензию;
- повышенное внутричерепное давление;
- нарушение пуринового обмена.

19. При проведении ультрабыстрой опиоидной детоксикации для предотвращения повышения постнагрузки сердца, как в малом, так и большом кругах кровообращения следует назначить инфузию АТФ-На в темпе $35-50 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лебединский К.М. Термодилуция и реография: совпадение и воспроизводимость результатов / Лебединский К.М., Красносельский К.Ю., Волков Н.Ю., Захаров Д.А., Карелов А.Е., Сероштанова О.В., Белов А.А. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 162, № 3. – С. 62-64.
2. Segerdahl M. Experimentally induced ischaemic pain in healthy humans is attenuated by the adenosine receptor antagonist theophylline / Segerdahl M., Karelov A. // Acta Physiol. Scandinavica. – 2004. – Vol. 138. – P. 103-107.
3. Лебединский К.М. Традиции и перспективы в лечении боли: взгляд анестезиолога / Лебединский К.М., Карелов А.Е., Лебединская О.В. // Российский семейный врач. – 2005. – №1. – С. 11-14.
4. Лебединский К.М. Быстрая опиоидная детоксикация как уникальная модель ноцицептивной агрессии / Лебединский К.М., Карелов А.Е., Захаров Д.А., Кузупеев М.Г. // Сборник тезисов и докладов III съезда анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 51.
5. Карелов А.Е. Применение пуринов в анестезиологии и интенсивной терапии / Карелов А.Е. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 4. – С. 102-105.
6. Lebedinskiy K.M. Acute opioid detoxification / Lebedinskiy K.M., Karelov A.E., Zaharov D.A., Lebedinskaya O.V. // European Journal of Anaesthesia. – 2006. – Vol. 23. – Suppl. 37. – A596.
7. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: восьмилетний опыт применения / Карелов А.Е., Лебединский К.М., Зайчик А.М. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 6. – С. 136-137.
8. Карелов А.Е. Влияние интраоперационной инфузии аденозинтрифосфата натрия на терморегуляцию в ближайшем послеоперационном периоде / Карелов А.Е., Лебединский К.М. // Сборник лекций и материалов X съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 78-79.
9. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: метод выбора в малоинвазивной хирургии / Карелов А.Е., Лебединский К.М., Краснов Л.М. // Сборник тезисов конференции "Проблемы анестезии в малоинвазивной хирургии". – Москва, 2006. – С. 41-43.
10. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: от теории к практическому применению / Карелов А.Е., Зайчик А.М., Лебединский К.М. // Нейрофармакология и наркология. – 2007. – Т. 7. – С. 1718-1719.
11. Карелов А.Е. Современные подходы к выбору терапии хронической боли / Карелов А.Е. // Сборник тезисов и докладов IV съезда ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада РФ. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 142-145.
12. Карелов А.Е. Место агонистов пуриновых рецепторов в анестезиологии и интенсивной терапии / Карелов А.Е. // Сборник тезисов и докладов II Беломорского симпозиума. – Архангельск, 2007. – С. 33-35.
13. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия как компонент общей анестезии / Карелов А.Е. // Сборник докладов и тезисов конференции "Актуальные вопросы анестезиологии-

- реаниматологии и интенсивной терапии", посвященной 170-летию открытия железнодорожных сообщений. – Санкт-Петербург, 2007. – С.31-34.
14. Карелов А.Е. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия / Карелов А.Е., Захаров Д.А., Лебединский К.М., Семенов Д.А. // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2008. – Сер. 11. – Вып. 1. Приложение. – С. 77-82.
 15. Лебединский К.М. Анестезиологическое обеспечение эндовидеохирургических операций: учебное пособие / Лебединский К.М., Карелов А.Е., Захаров Д.А., Шавель А.Г. // Санкт-Петербург: изд. СПбМАПО, 2008. – 29 с.
 16. Карелов А.Е. Системная фармакологическая анальгезия: структурные основы и рецепторы / Карелов А.Е. // Материалы IX Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 383-384.
 17. Карелов А.Е. Механизмы и клиническое применение пуриновой анальгезии / Карелов А.Е. // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 5. – С. 13-16.
 18. Karelov A.E. Non-selective purine receptors agonists in acute and chronic pain / Karelov A.E., Lebedinskiy K.M. // Proceedings of the Latvian academy of science. – 2008. – Vol. 62. – № 4-5. Suppl. – P. S79.
 19. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: физиологические механизмы / Карелов А.Е. // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 2. – С. 76-78.
 20. Боробов Ю.М. "Малые" осложнения общей анестезии в амбулаторной хирургии / Боробов Ю.М., Ляшко В.В., Карелов А.Е. // Эфферентная терапия. – 2009. – Т. 15, № 3-4. – С. 61-65.
 21. Семенов Д.А. Анализ динамики сатурации гемоглобина кислородом при обезболивании неселективными агонистами пуриновых рецепторов лапароскопической холецистэктомии / Семенов Д.А., Карелов А.Е. // Эфферентная терапия. – 2009. – Т. 15, № 3-4. – С. 107-111.
 22. Karelov A.E. Role of adenosine/ATP receptors in chronic pain / Karelov A.E. // Eesti arst. – 2009. – Vol. 88, № 1. – P. 17.
 23. Карелов А.Е. Фармакологический подход к диагностике механизмов болевого синдрома / Карелов А.Е. // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 5. – С. 123-125.
 24. Карелов А.Е. Требования к мультидисциплинарному центру лечения боли и первый в Санкт-Петербурге опыт его создания / Карелов А.Е., Кащенко В.А., Щербаков П.Ю., Горохов К.А. // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – № 5. – С. 125-126.
 25. Карелов А.Е. Принципы анальготестирования в диагностике и лечении болевых синдромов / Карелов А.Е. // Материалы III Беломорского симпозиума (всероссийской конференции, посвященной 425-летию Архангельска). – Архангельск, 2009. – С. 32-33.
 26. Карелов А.Е. Опыт применения аденозинтрифосфата натрия у пациентов с некупируемой анальгетиками болью / Карелов А.Е. // Материалы III Беломорского симпозиума (всероссийской конференции, посвященной 425-летию Архангельска). – Архангельск, 2009. – С. 44.
 27. Боробов Ю.М. Влияние системных анальгетиков на когнитивный статус после флэбэктомии в стационаре одного дня / Боробов Ю.М., Ляшко В.В., Карелов А.Е. // Эфферентная терапия. – 2009. – Т.15, №3-4. – С. 112-113.
 28. Карелов А.Е. Влияние системных анальгетиков на послеоперационную кровопотерю / Карелов А.Е., Лебединский К.М., Захаров Д.А. // Эфферентная терапия. – 2009. – Т.15, №3-4. – С. 113.
 29. Боробов Ю.М. Влияние системных анальгетиков на двигательно-координационный статус после флэбэктомии в условиях стационара одного дня / Боробов Ю.М., Карелов А.Е., Ляшко В.В., Светликов А.В., Гамзатов Т.Х. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 15, №2 – С. 55-56.
 30. Боробов Ю.М. К вопросу о влиянии «малых» осложнений общей анестезии на готовность к выписке из отделения амбулаторной хирургии / Боробов Ю.М., Светликов А.В., Ляшко В.В., Карелов А.Е., Гамзатов Т.Х., Шаповалов А.С. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 15, №2 – С. 56-57.

31. Карелов А.Е. Паттерны обезболивающего действия неселективных агонистов пуриновых рецепторов при нейропатической боли / Карелов А.Е. // *Материалы пленума правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России.* – Омск, 2009 – С. 33-34.
32. Карелов А.Е. Влияние различных классов системных анальгетиков на динамику индекса мощности левого желудочка при резекции желудка / Карелов А.Е. // *Материалы пленума правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России.* – Омск, 2009 – С. 68.
33. Карелов А.Е. Влияние эметогенного потенциала опиоидных анальгетиков на качество восстановительного периода у амбулаторных пациентов / Карелов А.Е., Боробов Ю.М., Ельсиновский В.И., Светликов А.В., Ляшко В.В. // *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* – 2009. – №3-4 (35–36). – С. 81–82.
34. Боробов Ю.М. Влияние системных анальгетиков на психоэмоциональный статус пациентов после флебэктомии в стационаре одного дня / Боробов Ю.М., Карелов А.Е., Ельсиновский В.И., Ляшко В.В., Жируев М.С. // *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* – 2009. – №3-4 (35-36). – С. 22-23.
35. Боробов Ю.М. / Влияние послеоперационного болевого синдрома на качество восстановительного периода у амбулаторных больных / Боробов Ю.М., Ельсиновский В.И., Карелов А.Е., Светликов А.В., Ляшко В.В. // *Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* – 2009. – №3-4 (35-36). – С. 21-22.
36. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия: результаты экспериментов и клиническое применение / Карелов А.Е. // *Анестезиология и реаниматология.* – 2010. – № 6. – С. 86-89.
37. Карелов А.Е. Могут ли опиоид-редуцирующие технологии в стационаре одного дня решить проблему послеоперационной тошноты и рвоты? / Карелов А.Е., Боробов Ю.М., Ляшко В.В., Жируев М.С., Алеева Р.Ш. // *Эфферентная терапия.* – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 49-54.
38. Карелов А.Е. Эффекты активации и блокады пуриновых рецепторов при сильном ноцицептивном раздражении у бодрствующих добровольцев / Карелов А.Е., Горохов К.А., Алеева Р.Ш., Патлай И.В. // *Эфферентная терапия.* – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 86-90.
39. Карелов А.Е. Сравнение потребности в миорелаксантах во время абдоминальных операций на фоне пуриновой или опиоидной анальгезии / Карелов А.Е. // *Эфферентная терапия.* – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 47-50.
40. Карелов А.Е. Влияние метода системного обезболивания на продолжительность лечения в ОРИТ и длительность госпитализации после крупной абдоминальной операции / Карелов А.Е. // *Эфферентная терапия.* – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 58-62.
41. Боробов Ю.М. Подходы к выбору схемы системной анальгезии в амбулаторной анестезиологической практике / Боробов Ю.М., Карелов А.Е. // *Эфферентная терапия.* – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 42-49.
42. Карелов А.Е. / Новый метод системной анальгезии в амбулаторной хирургии / Карелов А.Е., Боробов Ю.М. // *Вестник интенсивной терапии.* – 2010. – №5. – С. 90-92.
43. Карелов А.Е. Побочные эффекты и осложнения периоперационной инфузии неселективного агониста пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия / Карелов А.Е., Семенов Д.А. // *Вестник интенсивной терапии.* – 2010. – №5. – С. 92-94.
44. Боробов Ю.М. Системная анальгезия как фактор, определяющий скорость восстановления пациентов, перенесших флебэктомию в условиях Центра амбулаторной хирургии / Боробов Ю.М., Ельсиновский В.И., Жируев М.С., Ляшко В.В., Карелов А.Е., Алеева Р.Ш. // *Флебология.* – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 108-109.
45. Карелов А.Е. Применение пуринов в анестезиологии и интенсивной терапии: учебное пособие / Карелов А.Е. // Санкт-Петербург, 2010. – 37 с.
46. Боробов Ю.М. Опиоид-индуцированные послеоперационные нарушения когнитивной сферы у амбулаторных пациентов / Боробов Ю.М., Карелов А.Е. // *Материалы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов.* – Москва, 2010. – С 56-57.

47. Карелов А.Е. Новые технологии системного обезболивания: как снизить дозу опиоидных агонистов в периоперационном периоде? / Карелов А.Е., Боробов Ю.М. // Материалы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Москва, 2010. – С. 190-191.
48. Карелов А.Е. Пуриновая и опиоидная анальгезия: фармакология сочетанного применения / Карелов А.Е., Боробов Ю.М. // Материалы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Москва, 2010. – С. 189-190.
49. Семенов Д.А. Побочные эффекты и осложнения пуриновой анестезии / Семенов Д.А., Карелов А.Е. // Материалы XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – Москва, 2010. – С. 399-400.
50. Karelov A.E. Central sensitization inhibition in postoperative pain management / Karelov A.E., Borobov Y.M. // Vth Baltic International Congress of Anaesthesiologists. – Tartu, Estonia, 2010. – P. 31-32.
51. Карелов А.Е. К вопросу о механизмах анальгетического эффекта аденозинтрифосфата натрия в послеоперационном периоде / Карелов А.Е., Боробов Ю.М. // Материалы XIII конференции "Жизнеобеспечение при критических состояниях", посвященной 75-ой годовщине основания НИИ общей реаниматологии РАМН – Москва, 2011. – С. 88.
52. Карелов А.Е. Мультимодальный подход к терапии послеоперационной боли: есть ли новые возможности? / Карелов А.Е. // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – №5. – С. 7-9.
53. Патлай И.В. Тяжелый болевой синдром после операции: проблемы прогноза и лечения / Патлай И.В., Алеева Р.Ш., Карелов А.Е. // Материалы пленума правления Федерации анестезиологов-реаниматологов России. – Геленджик, 2011. – С. 123-125.
- 54. Карелов А.Е. Влияние интраоперационной инфузии аденозинтрифосфата натрия на динамику лейкоцитарных фракций после резекции толстой кишки у онкологических пациентов / Карелов А.Е. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, №3. – С. 314-317.**
- 55. Карелов А.Е. Анализ потребности в обезболивании после абдоминальной операции под общей анестезией с различными схемами системной анальгезии / Карелов А.Е. // Эфферентная терапия. – 2011. – Т.17, № 1. – С. 46-50.**
- 56. Карелов А.Е. Пуриновая анальгезия во время хирургических вмешательств: побочные эффекты и осложнения / Карелов А.Е., Семенов Д.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н. // Медлайн.ру. – 2011. – Т.12. – № 4. – С. 353-363.**
57. Карелов А.Е. Эффективность инфузии аденозинтрифосфата натрия у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами / Карелов А.Е., Рязанкина А.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н., Хохлова Е.А. // Эфферентная терапия (Материалы VI съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада РФ). – 2011. – Т.17, № 3. – С. 48-49.