

Эффективность инфузии аденозинтрифосфата натрия у пациентов, страдающих нейропатическими болевыми синдромами

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме. Показана возможность снижения интенсивности болевых ощущений у пациентов, страдающих от нейропатической боли с помощью препарата класса неселективных агонистов пуриновых рецепторов – аденозинтрифосфата натрия. Введение этого анальгетического препарата начинали в дозе $35\text{--}50\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ и продолжали в течение 60–150 мин. При развитии нежелательных эффектов скорость инфузии снижали до переносимой. Оказалось, что средний темп введения был равен $31\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ в диапазоне от 12 до $45\text{ мкг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$. Улучшение разной степени выраженности отметили все пациенты, а интенсивность боли, которую оценивали с помощью визуально-цифровой шкалы, после лечения определялась статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже в сравнении с исходным ее уровнем. Установлено, что данная методика обладает высокой эффективностью при широком спектре болевых синдромов: компрессионной нейропатии, фибромиалгии, тригеминальной невралгии, диабетической и ревматической полинейропатиях и др. Обезболивающий эффект наблюдается на протяжении различного периода времени, начиная от 3 ч до нескольких месяцев. У трех пациентов болевой синдром был полностью купирован после однократной инфузии аденозинтрифосфата натрия. Поскольку высокая эффективность препарата была отмечена у лиц с явлениями повышенной нейрональной возбудимости, сделан вывод о том, что последняя может быть одной из мишеней обезболивающего действия аденозинтрифосфата натрия. При этом также установлено, что продолжительность анальгетического эффекта у пациентов с нейропатической болью не зависит от скорости метаболизма препарата.

Ключевые слова: аденозинтрифосфат натрия, нейропатический болевой синдром, нейрональная возбудимость, компрессионная нейропатия, фибромиалгия, тригеминальная невралгия, диабетическая полинейропатия, ревматическая полинейропатия.

Введение. Сегодня клиницисты могут испытывать определенного рода неудовлетворенность своей работой, обусловленную разрывом очевидного прогресса в возможностях купирования или снижения интенсивности боли у подавляющего большинства пациентов, с одной стороны, и эпизодами собственной беспомощности в решении этого вопроса, – с другой. Главной причиной этого следует считать недостаточность знаний физиологии и патофизиологии развития боли. Для восполнения пробелов в специальных знаниях можно использовать не только результаты исследований на культурах клеток или экспериментов на животных. Одним из возможных путей дальнейшего развития практической альгологии является исследование эффективности купирования боли новыми препаратами, обладающими известными механизмами действия, отличными от препаратов-анальгетиков, уже применяемых в повседневной работе.

Изучение антиноцицептивных/анальгетических свойств неселективных агонистов пуриновых рецепторов (НАПР) показало, что представители этого класса обладают высокой эффективностью в периперационном периоде [1, 7], которая сравнима с эффективностью короткодействующего опиоидного агониста ремифентанила [5]. Возможности НАПР в лечении хронических нейропатических болевых синдромов

(НБС) также являются предметом изучения [6], однако количество работ, посвященных этому вопросу, невелико, и область возможного применения препаратов этой фармакологической группы у пациентов, страдающих от боли, еще не определена.

Цель исследования. Изучить эффективность препарата НАПР аденозинтрифосфата натрия (АТФ-Na) у пациентов с нейропатической болью.

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента (7 мужчин 17 женщин) в возрасте $61,3 \pm 16,6$ лет с массой тела $73,2 \pm 16,5$ кг, страдающих НБС. Спектр болевых синдромов обследованных пациентов представлен в таблице 1.

Болевой синдром плохо поддавался терапии ненаркотическими и, нередко, наркотическими анальгетиками. Интенсивность боли определялась с помощью визуально-цифровой шкалы (ВЦШ) средней и высокой интенсивности. Показанием к проведению инфузии АТФ-Na служили признаки возможной гипервозбудимости нейронов – тактильная или тепловая аллодиния. Инфузию применяли также, если область, в которой отмечались болевые ощущения, распространялась на три и более дерматомов или не соответствовала дерматомам. В одном случае назначение инфузии АТФ-Na для обезболивания было обусловлено слабым

Таблица 1
Распределение пациентов по нозологическим формам и полу

Нозология	Мужчины	Женщины
Постгерпетическая невралгия	2	1
Компрессионная нейропатия	2	5
Миофасциальный болевой синдром	2	3
Послеоперационный нейропатический болевой синдром	0	1
Болевой синдром, связанный с мета-стазированием в кости	0	2
Диабетическая полинейропатия	0	1
Ревматическая полинейропатия	0	1
Невралгия тройничного нерва	0	2
Фибромиалгия	0	1
Болевой синдром после гнойного эпидурита и абсцесса спинного мозга	1	0

клиническим эффектом комбинации ингибитора циклооксигеназы и полного агониста опиоидных рецепторов у пациентки после абдоминальной операции. Противопоказаниями к применению этого метода служили нарушение сердечной проводимости, бронхообструктивные состояния, подагра.

Пациентам, страдающим НБС проводили инфузию АТФ-На (Львовфарм, Украина) в начальном темпе $35\text{--}50 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{мин}^{-1}$ в период времени от 60 до 150 мин в условиях дневного стационара или палате лечебного отделения. В случаях появления побочного эффекта дозу снижали до максимально переносимой, но дозирующее устройство не отключали, при этом период времени введения препарата увеличивался. Перед проведением процедуры изучали анамнез заболевания и определяли показания к выполнению инфузии АТФ-На, выявляли наличие сопутствующей патологии (то есть противопоказания к введению раствора НАПР); с помощью ВЦШ измеряли уровень болевых ощущений. После процедуры вновь регистрировали интенсивность боли. Продолжительность периода облегчения/действия оценивали путем периодического опроса по телефону или при очной встрече.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

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

Продолжительность сеансов колебалась от 40 до 220 мин, что в среднем составило $93,33\pm 40,53$ мин. У одного из пациентов 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. У этого пациента в виде исключения в исследование было включено то наблюдение, при котором результат лечения оказался наилучшим.

После проведения инфузии АТФ-На все пациенты отмечали улучшение самочувствия и снижение интенсивности боли. Уровень боли до терапии, в среднем, равнялся $70\pm 12,6$ балла по ВЦШ. В результате проведенного лечения, в среднем, это значение снижалось на $38,5\pm 18,1$ балл и достигало $31,5\pm 16,2$ балла ($p=0,00002$; $Z=4,29$; Т-критерий Уилкоксона). На рисунке показано изменение интенсивности болевых ощущений (медиана, интерквартильный диапазон от 25 до 75% и крайние значения) до и после терапии.

Таким образом, инфузия АТФ-На у пациентов, страдающих НБС, статистически достоверно снижала интенсивность болевых ощущений. Выявлено, что продолжительности обезболивания после терапии АТФ-На оказалась в диапазоне от 3 ч до 6 мес и более. В таблице 2 указаны длительность НБС к моменту начала лечения и продолжительность облегчения после терапии.

Следовательно, инфузия АТФ-На вызывала облегчение болевого синдрома на период, существенно превышающий продолжительность введения препарата. В некоторых наблюдениях такая терапия позволила полностью избавить пациента от болевых ощущений, но в других положительный эффект оказался временным.

Выявлено, что многие пациенты на момент лечения испытывали боль в течение длительного времени, то есть страдали хроническим болевым синдромом. Такие болевые синдромы чаще всего были связаны с компрессией нервных стволов на уровне корешков спинномозговых нервов при образовании грыжи межпозвонкового диска или с деструкцией позвонка в

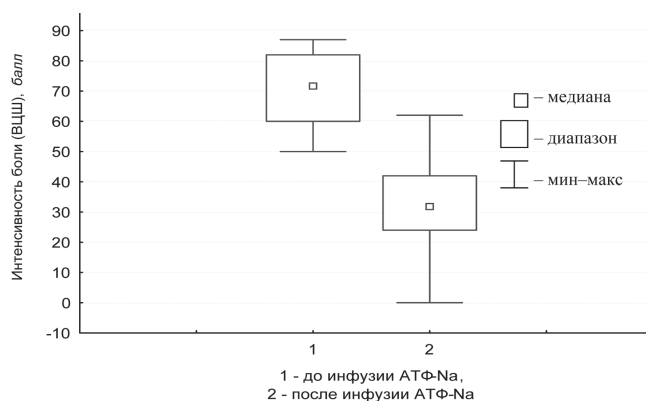


Рис. Динамика интенсивности боли при применении инфузии АТФ-На

результате травмы либо метастатического поражения. В большинстве случаев пациенты применяли ингибиторы циклооксигеназы с незначительным эффектом, а некоторые не получали от этих препаратов никакого облегчения. У части пациентов введение одной дозы наркотического анальгетика вело к незначительному облегчению страданий, а увеличение дозы улучшало ситуацию, но облегчение боли сочеталось с эйфорией или выраженной сонливостью.

Высокая частота положительного эффекта обусловлена правильным выбором пациентов с клинической картиной болевого синдрома, подходящей для назначения препаратов класса НАПР. Действенность инфузии АТФ-На у пациентов исследуемой группы с нейропатической болью говорит, по нашему мнению, о вовлеченности центральных механизмов боли, обусловленных понижением величины поляризации плазматической мембраны нейронов, сочетающимся с ингибированием ноцицептивной трансмиссии на уровне заднего рога спинного мозга. При этом отмечается неэффективность опиоидных агонистов в дозе ниже, чем требуется для блокады рецепторов возбуждающих аминокислот и одновременная незначительная в этом процессе роль периферической сенситизации, подтвержденная неэффективностью ингибиторов циклооксигеназы. Таким образом, понятно, что инфузия АТФ-На может стать инструментом для выявления нейропатического типа боли.

Сегодня заключение об участии или отсутствии механизмов нейропатической боли в развитии болевого синдрома у конкретного пациента сделать затруднительно. Все пациенты имеют жалобу, называемую болью. Однако характеристика боли в высшей степени субъективна, поскольку на нее влияет даже объем лексического запаса страдающего. В помощь практическому врачу разработаны опросники, которые заполняют пациенты, а результат, выраженный в баллах, дает возможность вывести предположительное заключение [2]. Однако диагностический алгоритм, предлагаемый авторами, не учитывает необходимости диагностики долевого соотношения ноцицептивных и нейропатических механизмов боли, не позволяет определить порядок включения лекарственных средств в схему терапии болевого синдрома и не имеет прогностического потенциала.

Несмотря на достижение положительного эффекта АТФ-На у всех пациентов, особенности профиля анальгетического действия не всегда могут обеспечить требуемый исход лечения. У части пациентов отмечено неполное купирование боли к концу инфузии АТФ-На. Эта проблема нередко встречается при лечении хронических болевых синдромов [3]. По-видимому, причина кроется в том, что в развитие болевого синдрома вовлекаются несколько механизмов, на часть из которых НАПР не действуют. Так, исследование японских авторов [4] выявило в группе пациентов с болевым синдромом орофациальной области две подгруппы, в одной из которых инфузия препарата АТФ была эффективна, а в другой – нет.

Учитывая многообразие механизмов, ответственных за развитие боли, частичное обезболивание следует рассматривать как вовлечение таких механизмов, которые не связаны с сенситизацией мембраны нейронов или нарушением образования и секреции тормозных нейромедиаторов, в том числе НАПР. По степени облегчения боли, измеренной с помощью шкал, можно судить, по нашему мнению, о доле соотношении механизмов, вносящих свой вклад в интенсивность болевых ощущений в целом.

Другая часть пациентов получила полное облегчение, но на короткий срок. Несомненно, что ведущую роль в этом сыграл короткий период полужизни препарата. Применение инфузии АТФ-На позволило обнаружить зависимость увеличения продолжительности обезболивающего эффекта препарата приблизительно в 1,5 раза от длительности его введения. При таком результате понятно желание продлить достигнутый позитивный эффект. Исходя из того, что НАПР обладают противосудорожной активностью, обезболивающее действие удалось удержать назначением постоянного перорального приема антиконвульсанта габапентина, применяемого при нейропатической боли. Этот препарат оказывает позитивное действие приблизительно в той же степени, что и инфузия АТФ-На. С другой стороны, наименьший эффект наблюдался в группе пациентов, которые на момент проведения инфузии АТФ-На уже принимали габапентин или прегабалин. Эти данные наталкивают на мысль о том, что анальготестирование, проведенное инфузией АТФ-На, может служить прогностическим критерием эффективности некоторых антиконвульсантов, которую сегодня рекомендуют оценивать через 4–6 недель постоянного приема препаратов [3]. В частности, положительный результат анальготестирования, возможно, следует трактовать как показание к назначению габапентина. Эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения в плане определения чувствительности и специфичности методики.

Продление эффекта на время, значительно превышающее период полужизни препарата, говорит о том, что в результате активации рецепторов происходит обратимая структурная перестройка, связанная с вовлечением синтезирующего внутриклеточного аппарата. Возвращение к патологическому паттерну функционирования указывает на наличие очага продолжающейся стимуляции элементов ноцицептивных путей, тем самым, побуждая к активным действиям в отношении поиска источника и непосредственного воздействия на него. Все выведенные умозаключения справедливы и для тех пациентов, у которых наблюдались оба эти клинических феномена. Однако никакого дополнительного значения это обстоятельство, как нам кажется, не имело.

Как отмечалось, улучшение состояния наступало во всех наблюдениях, но длительность этого улучшения варьировала в очень широких пределах. В случае, если обезболивание удерживалось в течение времени, в 1,5 раза превышающего продолжительность

инфузии АТФ-На, такое действие рассматривалось как истинно обезболивающий эффект. При более позднем возвращении жалоб случаи расценивали как новое, не связанное с лечением обострение, или динамическое состояние с волнообразным течением, при котором фактор, вызывающий болевые ощущения, меняет во времени свой афферентный потенциал. Такая интерпретация может коренным образом изменить подход к терапии и прогнозу клинического наблюдения. По нашему мнению, в первом случае терапия, по-видимому, должна ограничиться перманентной фармакологической поддержкой (патогеносимптоматическое лечение), второй случай требует приложения максимальных усилий для выявления причины повторения болевых эпизодов и противодействия иницирующему влиянию этиологического фактора на болевой пароксизм (этиопатогенетическая терапия).

Установлено, что наибольшая эффективность НАПР проявляется в тех ситуациях, когда ведущим механизмом развития болевого синдрома является центральная нейрональная сенситизация. Это свойство побуждает к разработке и внедрению новой лечебно-диагностической методики для выявления этого механизма развития боли и лечения НБС.

Выводы

1. Инфузия препарата неселективных агонистов пуриновых рецепторов аденозинтрифосфата натрия может снизить интенсивность боли у пациентов с нейропатическими болевыми синдромами.

2. Повышенная нейрональная возбудимость может быть одной из мишеней обезболивающего действия аденозинтрифосфата натрия при нейропатической боли.

3. Инфузия аденозинтрифосфата натрия ведет к устойчивым изменениям в работе элементов ноцицептивного пути, независимым от скорости метаболизма препарата.

Литература

1. Карелов, А.Е. Реакция системной гемодинамики при плановой резекции желудка на фоне пуриновой анальгезии / А.Е. Карелов // Эфферентная терапия. – 2008. – Т. 14. – № 1–2. – С. 60–65.
2. Bouhassira, D. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar // Pain. – 2005. – Vol. 114, № 1–2. – P. 29–36.
3. Dworkin, R. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations / R. Dworkin [et al.] // Pain. – 2007. – Vol. 132, № 3. – P. 237–251.
4. Fukuda, K. Pain-relieving effects of intravenous ATP in chronic intractable orofacial pain: an open-label study / K. Fukuda [et al.] // J. Anesth. – 2007. – Vol. 21, № 1. – P. 24–30.
5. Fukunaga, A.F. Characterization of the analgesic actions of adenosine: comparison of adenosine and remifentanyl infusions in patients undergoing major surgical procedures / A.F. Fukunaga, G.E. Alexander, C.W. Stark // Pain. – 2003. – Vol. 101. – P. 129–138.
6. Lynch, M.E. Intravenous adenosine alleviates neuropathic pain: a double blind placebo controlled crossover trial using an enriched enrolment design / M.E. Lynch, A.J. Clark, J. Sawynok // Pain. – 2003. – Vol. 103, № 1–2. – P. 111–117.
7. Zarate, E. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia / E. Zarate [et al.] // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90. – № 4. – P. 956–963.

A.E. Karelov

Effectiveness of sodium adenosine triphosphate infusion in patients with neuropathic pain syndromes

Abstract. The opportunity of pain intensity decrease by non-selective purine receptors agonists sodium adenosine triphosphate in patients suffered from neuropathic pain was shown. Infusion of this analgesic was started at rate of 35–50 $\text{mkg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Its duration was from 60 to 150 min. The infusion rate was decreased in those cases when side effects occurred. Therefore, the mean rate was 31 $\text{mkg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ with range from 12 to 45 $\text{mkg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Such method of analgesia could alleviate pain sensation in all patients. Pain intensity after infusion was decrease statistically in comparison with its value before treatment ($p<0,05$). It was shown that this therapeutical method can be successful in patients with different type of neuropathic pain such as compression neuropathy, fibromyalgia, trigeminal neuralgia, diabetic and rheumatic polyneuropathy, etc. Analgesia lasted for 3 hours after the end of analgesic infusion as minimal. In three patients chronic pain syndrome was discontinued by one-time administration of sodium adenosine triphosphate. Since high effectiveness of the drug was revealed in persons who had heightened neuronal excitability the latter can be one of the targets of such method. It was also observed that analgesic effect duration did not depend on semi-life period of sodium adenosine triphosphate.

Key words: non-selective purine receptors agonists, sodium adenosine triphosphate, neuropathic pain syndrome, neuronal excitability, compression neuropathy, fibromyalgia, trigeminal neuralgia, diabetic neuropathy, rheumatic polyneuropathy.

Контактный телефон: +7-905-214-1938; e-mail: a.karelov@mail.ru