

ПУРИНОВАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ ВО ВРЕМЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Карелов А.Е., Семенов Д.А., Патлай И.В., Федорова Т.Н.

Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова ФМБА России

e-mail: a.karelov@mail.ru

Резюме: Возможности использования пуриновой анальгезии для обезболивания хирургических операций исследуют с начала 1990-х годов. Целью настоящего исследования был качественный и количественный анализ неблагоприятных эффектов интраоперационной инфузии аденозинтрифосфата натрия. Неблагоприятные эффекты введения препарата наблюдались в 18,3 % случаев. В части наблюдений инфузия аденозинтрифосфата натрия была прекращена из-за развития бронхоспазма, брадикардии или резкого снижения сатурации гемоглобина кислородом.

Ключевые слова: пуриновая анальгезия, аденозинтрифосфат натрия, неблагоприятные эффекты

PURINE ANALGESIA DURING SURGERY: ADVERSE EFFECTS AND COMPLICATIONS

Karelov A.E., Semenov D.A., Patlay I.V., Fedorova T.N.

Petrov Research Institute of Oncology

Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

Sokolov Clinical Hospital #122 FMBA Russia

Abstract: Opportunity of purine analgesia using during surgery under general anaesthesia was investigated since the start of 90th of the last century. The goal current study was quality and quantity analysis of adverse effects of intraoperative sodium adenosine thiphosphate infusion. Such effects were observed in 18.3% of patients. Medicine infusion was stopped in several from them because of bradycardia or significant decrease of hemoglobin saturation level.

Keywords: purine analgesia, sodium adenosine thiphosphate, adverse effects

Введение. Широкий спектр физиологического действия неселективных агонистов

пуриновых рецепторов (НАПР) обуславливает большую широту влияния инфузии экзогенных препаратов на физиологические процессы. Часть из этих проявлений следует рассматривать как побочные эффекты препаратов, а в части случаев могут развиваться осложнения.

Относительно малое количество клинических исследований с применением препаратов НАПР в качестве анальгетиков, не позволяет дать точную оценку частоты побочных эффектов, связанных с инфузией этого класса фармакологических средств. В большинстве случаев описывают единичные наблюдения развития неблагоприятных эффектов, которые могут быть субъективными, поэтому зафиксированы лишь у бодрствующих пациентов. Другая сложность при анализе побочных эффектов НАПР заключается в том, что в исследованиях, а то и в одном исследовании у разных пациентов, использовали различный темп введения препарата. Поскольку риск развития неблагоприятных реакций прямо пропорционален скорости инфузии препарата НАПР [7], можно заключить, что именно этот фактор оказывается наиболее значимым.

Из 73 взрослых пациентов, включенных в исследование Segerdahl M. et al. (1995, 1996, 1997), жизнеугрожающих осложнений зарегистрировано не было. Однако, у трех пациентов, получавших пуриновые агонисты, были выявлены головная боль, гематома в области операции с повышением температуры тела до фебрильных цифр, а также послеоперационное кровотечение вследствие несостоятельности лигатуры, потребовавшее хирургической остановки. При случайном струйном введении аденозина у одного пациента наблюдали кратковременную артериальную гипотензию, а у другого – появление блокады проводящих путей сердца [8, 9, 10].

В исследовании, выполненном Aran A. et al. (2003), побочные эффекты зарегистрированы у четырех из 30 взрослых пациентов в виде головной боли, эпизода слабости и кратковременного диспноэ [2].

Наконец, в работе Zarate E. et al. (1999), в рамках которой 16 взрослых пациентов получили внутривенную инфузию аденозина, описано развитие тяжелого бронхоспазма, одной из причин которого могла стать инфузия аденозина [14].

Таким образом, **целью** настоящего исследования явилась оценка частоты побочных эффектов и осложнений у взрослых пациентов и детей во время общей анестезии, анальгетический компонент которой обеспечивался инфузией препарата НАПР аденозинтрифосфата натрия

(АТФ-Na).

Материалы и методы. В работу были включены 410 пациентов (166 мужчин и 244 женщины), подвергавшихся стандартным хирургическим вмешательствам под общей анестезией в семи стационарах Санкт-Петербурга. Продолжительность операций варьировала от 25 до 520 мин.

Возраст вошедших в исследование пациентов колебался от 3 мес до 90 лет, а масса тела – в диапазоне от 5,8 до 125 кг. Больные, вошедшие в исследование, 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.

В таблице 1 представлены данные о спектре хирургических вмешательств и о количественном распределении пациентов, вошедших в исследование.

Таблица 1.

Спектр хирургических вмешательств и количественное распределение пациентов (N=410)

№№	Хирургические вмешательства	Количество пациентов
1.	Операция на желудке или кишке	70
2.	Лапароскопическая холецистэктомия	128
3.	Односторонняя флебэктомия	50
4.	Адреналэктомия	22
5.	Операции у детей	35
6.	Прочие операции	105

Большинство пациентов имели какую-либо сопутствующую патологию. Наиболее часто встречалась патология сердечно-сосудистой системы, протекавшая в виде различных форм ИБС и гипертонической болезни. Другой патологией, имеющей значительный удельный вес, оказались хронический гепатит и хронический панкреатит. В таблице 2 представлены суммарные данные по сопутствующей патологии у пациентов хирургического профиля.

Таблица 2.

Характеристика сопутствующей патологии у пациентов хирургического профиля

Сопутствующие заболевания	Абс. число	Отн. число
ИБС: стенокардия:		
I функционального класса	38	6,9 %
II функционального класса	109	19,7 %
Гипертоническая болезнь		
I стадии	90	16,3 %
II стадии	152	27,5 %
III стадии	8	1,4 %
Хронические неспецифические заболевания легких	28	5,1 %
Ожирение I–II степени	53	9,6 %
Алиментарная дистрофия	11	2,0 %
Анемия ($100 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1} < \text{Hb} < 120 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$)	27	4,9 %
Мочекаменная болезнь,	40	7,2 %
Хронический пиелонефрит		
Хронический панкреатит	61	11,1 %
Хронический гепатит (фаза ремиссии)	85	15,4 %
Инсулин-независимый сахарный диабет (II тип) или	32	5,8 %
нарушенная толерантность к глюкозе		
Инсулин-зависимый сахарный диабет (I тип)	3	0,5 %
ВИЧ-инфекция	8	1,4 %

Общую анестезию проводили по общим правилам, предписывающим обеспечение каждого из известных ее компонентов отдельным фармакологическим препаратом. В большинстве случаев необходимую глубину анестезии достигали и, затем, поддерживали применением газообразных анестетиков и/или бензодиазепинов и/или пропофола в рекомендованных дозах. У всех взрослых пациентов использовали недеполяризующие миорелаксанты, а поэтому проводили искусственную вентиляцию легких через интубационную трубку, установленную оротрахеально. Анальгетический компонент индукции анестезии обеспечивали однократным внутривенным введением агониста опиоидных рецепторов фентанила в дозе $2-8 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Для обезболивания в периоперационном периоде использовали инфузию АТФ-На, которую начинали за 10-15 мин до начала вводной анестезии и останавливали после окончания операции непосредственно перед переводом из операционной. Средней темп его инфузии определялся в коридоре от 3 до $105 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$. Однако, при скорости введения ниже $35 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ схема обезболивания дополнялась болюсами фентанила по 0,1 мг в традиционном режиме.

Для стандартизации условий и удобства анализа к побочным эффектам НАПР относили те ситуации, которые потребовали снижения темпа введения АТФ-На. Эпизоды трактовались как осложнения, если сложившаяся клиническая картина требовала прекращения инфузии АТФ-На.

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

Результаты. Интраоперационные побочные эффекты и осложнения, связанные с применением АТФ-На, отмечены у 75 (18,3 %) пациента. Их спектр и частота представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Спектр и частота интраоперационных побочных эффектов и осложнений инфузии АТФ-На (N=410)

№№	Побочный эффект или осложнение	Абс. число	Отн. число
1.	Бронхоспазм	4	1 %
2.	Брадикардия менее 50 мин ⁻¹	15	3,7 %
3.	Снижение сатурации артериальной крови ниже 90%	21	5,1 %
4.	Предсердная экстрасистолия	9	2,2 %
5.	Желудочковая экстрасистолия	20	4,9 %
6.	Отсроченная экстубация	6	1,5 %
7.	Всего побочных эффектов и осложнений	75	18,3 %
8.	Без побочных эффектов	335	81,7 %
9.	Всего наблюдений	410	100 %

Снижение темпа введения АТФ-На потребовалось у 18 человек, что составило 4,4 % от общего числа пациентов, вошедших в исследование. Доля пациентов, потребовавших отмены препарата из-за развития осложнений, оказалась значительно меньшей, чем частота побочных эффектов, и составила 2,2 % от числа пациентов, получивших инфузию АТФ-На во время анестезии. В таблице 4 показаны клинические ситуации и их частота, послужившие причиной отмены введения АТФ-На и перехода на традиционную опиоидную анальгезию.

Таблица 4

Причины и частота отмены введения АТФ-На

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

Побочных эффектов введения раствора АТФ-На, как и осложнений, у детей в интраоперационном периоде отмечено не было.

Обсуждение полученных результатов. В этой работе рассматриваются все наиболее значимые неблагоприятные последствия применения раствора АТФ-На и осложнения, зарегистрированные у пациентов во время анестезии и операции. К побочным эффектам и осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы были отнесены: снижение сатурации гемоглобина, измеренной транскутанно в пульсирующем потоке, брадикардия, за счет появления какого-либо варианта блокады проводящей системы сердца. Спектр интраоперационных осложнений со стороны системы дыхания был ограничен лишь бронхоспазмом.

Брадикардия. Тормозные A_1 -пуриновые рецепторы располагаются на мембране клеток синусного узла и проводящей системы сердца [12]. Их стимуляция снижает скорость деполяризации мембраны пейсмекерных и проводящих клеток, приводя к замедлению сердечного ритма. При непреднамеренном увеличении темпа введения этого препарата, а также при таких нераспознанных состояниях как синдром слабости синусного узла и преходящие блокады проводящей системы сердца, может наступить кратковременная остановка синусного узла [13] с появлением эктопического водителя ритма. При этом условии возможно также развитие какого-либо вида блокады проводящей системы сердца, в частности, сино-аурикулярной, атрио-вентрикулярной и др.

У всех пациентов развитие брадикардии объясняется либо замедлением спонтанной деполяризации клеток главного водителя ритма (клеток синусного узла), либо развитием сино-аурикулярной блокады, поскольку в этих случаях регистрировали внезапное снижение ЧСС в два раза без изменения интервала PQ на ЭКГ. У 13 больных эпизоды брадикардии были купированы внутривенным введением 0,5-1 мг метацина или атропина в такой же дозе, а у одного – снижением темпа инфузии АТФ-На с переходом на дополнительное болюсное введение опиоидного агониста фентанила. В дальнейшем, все эти пациенты для профилактики получали болюсы метацина или атропина по 0,5-1 мг, что позволило избежать повторных эпизодов брадикардии.

Значительная брадикардия оказалась причиной прекращения инфузии АТФ-На у одного пациента. В этом наблюдении брадикардия была обусловлена нераспознанным до операции синдромом слабости синусного узла и потребовала из-за неэффективности м-холинолитиков отключения инфузии АТФ-На и внутривенного введения неселективного антагониста

P_1 -рецепторов теofilлина в дозе $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$.

Адренергические хронотропные препараты не использовали.

Снижение сатурации гемоглобина кислородом. Наиболее частое интраоперационное осложнение – это снижение величины сатурации гемоглобина кислородом, измеренной в пульсирующем потоке с помощью пальцевого датчика.

Из теоретических предпосылок понятно, что снижение сатурации может быть обусловлено либо уменьшением оксигенации гемоглобина в легких, либо увеличением фракции внутрилегочного шунта, либо нарушением методологической основы неинвазивного определения этого показателя. Нарушений вентиляции из-за бронхоконстрикции, которая может быть вызвана увеличением концентрации НАПР в плазме, в наших исследованиях выявлено не было. Действительно, не наблюдались ни характерная для бронхоспазма аускультативная картина, ни значительное повышение пикового давления в дыхательных путях ни значительная разница между пиковым давлением и давлением плато-фазы дыхательного цикла аппарата искусственной вентиляции легких. Поэтому, одной из вероятных причин снижения сатурации гемоглобина кислородом следует считать нарушение вентиляционно-перфузионных отношений вследствие того, что легочная вазодилатация, вызываемая НАПР, снимает гипоксическую вазоконстрикцию U. von Euler – G. Liljestrand (1946), являющуюся одним из важнейших механизмов поддержания вентиляционно-перфузионных отношений [3]. В этом случае увеличивается фракция внутрилегочного шунта со снижением парциального давления кислорода и насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови. Данный механизм может играть значительную роль в снижении сатурации гемоглобина кислородом, измеренную транскутанно, при пуриновой анальгезии в условиях напряженного пневмоперитонеума [] или другого патофизиологически сходного состояния.

Еще одна причина снижения уровня сатурации гемоглобина кислородом, измеренного в пульсирующем потоке, заключается в способности пуриновых агонистов усиливать комплаенс резистивных сосудов через активацию A_{2A} -рецепторов. В результате пульсовая волна достигает венозного конца капилляра и, возможно, венул. Таким образом, начинают пульсировать отделы сосудистого русла, содержащие деоксигенированную кровь, поэтому величина сатурации гемоглобина кислородом, измеренная в пульсирующем потоке, занижается []. Такая же картина наблюдается при инфузии нитроглицерина с тем отличием, что посредником влияния на сосудистую стенку является оксид азота.

Относительно высокую частоту этого побочного эффекта можно объяснить широким распространением субклинических заболеваний дыхательной системы, связанных, в том числе, с курением, и участием нескольких механизмов развития []. Незначительное снижение величины сатурации гемоглобина кислородом наблюдается достаточно часто, но в подавляющем большинстве случаев уровень показателя изменялся на 1-3%. Тем не менее, принимая во внимание полученные данные, величина сатурации гемоглобина кислородом требует обязательного интраоперационного мониторинга.

Небрадикардические нарушения сердечного ритма. Ни в одном из случаев не было получено доказательств прямой связи между эпизодом экстрасистолии и инфузией препарата НАПР. Ни начало инфузии АТФ-На, ни увеличение ее темпа, ни в одном случае не привели к возникновению эпизода нарушения сердечного ритма. Эпизоды либо имели место до операции, и их появление во время анестезии было обусловлено аналогичными процессами,

либо их выявляли в середине операции на этапе работы хирургов с органами желудочно-кишечного тракта и, что, вероятнее всего, было связано с рефлексорной активностью.

Отсроченная экстубация. Отсроченная экстубация не является осложнением, но частота ее, как кумулятивный показатель, может быть следствием более высокой потребности в гипнотиках и миорелаксантах, а также тяжести состояния вследствие развития интраоперационных осложнений. В настоящем исследовании зарегистрировано 6 таких эпизодов.

Бронхоспазм. Из литературы хорошо известно, что НАПР могут вызвать бронхоконстрикторную реакцию у чувствительных к такому воздействию субъектов [6]. В этой связи наличие сопутствующей бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких теоретически является противопоказанием к введению НАПР вообще и во время оперативного вмешательства, в частности. Учитывая литературные данные и собственный опыт, следует отметить, что наиболее существенный риск имеют пациенты с бронхиальной астмой, протекающей в тяжелой форме, особенно в ситуациях, когда ведущим препаратом поддерживающей терапии у них является теофиллин. Остальные группы пациентов с бронхоконстрикторными проявлениями имеют минимальный риск развития клинически выраженного бронхоспазма при использовании АТФ-Na.

Так или иначе, но за все время исследований это осложнение было выявлено у 4 пациентов, которые страдали одной из форм хронических обструктивных заболеваний легких на фоне курения табака. Абсолютных доказательств того, что именно применение АТФ-Na было ответственно за развитие у этих больных бронхоспазма, нет, поскольку во время вводной анестезии были использованы либо барбитурат тиопентал-натрий, либо пропофол, известные своими бронхоконстрикторными свойствами [4, 11]. Более того, бронхоспазм развивался через 15-60 мин после начала инфузии препарата, но всегда после выполнения вводной анестезии. Это осложнение проявлялось характерной аускультативной картиной, повышением пикового давления на вдохе (выше 30 см вод. ст. при дыхательном объеме равном $7-9 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$) с некоторым снижением сатурации гемоглобина кислородом, появлением значительной разницы между пиковым давлением и давлением плато-фазы дыхательного цикла аппарата искусственной вентиляции легких. Оно был купировано введением теофиллина (эуфиллина) в дозе $4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ с прекращением инфузии АТФ-Na и переходом на альтернативные методы обезболивания. Решение об остановке введения АТФ-Na было продиктовано желанием не усугублять тяжесть бронхоконстрикции и показанием к внутривенному введению неселективного антагониста пуриновых рецепторов теофиллина (эуфиллина).

Снижение темпа введения. В тех случаях, когда развитие неблагоприятных эффектов могло быть ассоциировано с инфузией АТФ-Na, ее темп уменьшали или, даже, полностью прерывали поступление этого препарата в организм. Необходимо подчеркнуть, что в случаях остановки подачи АТФ-Na в кровяное русло до конца операции, метод обезболивания конвертировался в традиционную анальгезию с помощью опиоида фентанила. Основная масса отказов от дальнейшего введения АТФ-Na пришлась на начало исследования, поскольку в тот период не было возможности дать объективную оценку риска развития тяжелого осложнения при возникновении отклонений в мониторируемых показателях, из-за

отсутствия какой-либо информации по этому вопросу в литературных источниках и недостаточности собственно опыта. Позднее стали проводить четкий отбор пациентов по критериям включения и исключения, что минимизировало частоту отказов от продолжения инфузии АТФ-Na.

Лечение. Развитие побочного действия, в особенности жизнеугрожающего, фармакологического препарата требует немедленной реакции со стороны лечащего врача. В легких случаях следует снизить дозу препарата или отменить его введение. Продолжительность побочного действия при этом будет зависеть от скорости выведения лекарственного средства из организма. В более тяжелых ситуациях, которые рассматриваются как передозировка и отравление, необходимо проводить антидотную терапию, то есть назначать средства, обладающие свойствами физиологического/фармакологического либо функционального антагониста и/или способностью снижения активности отравляющего субстрата путем самостоятельной инактивации, либо стимуляции метаболизма, либо ускорения элиминации.

Препараты НАПР обладают исключительно малым периодом полужизни в организме – менее 10 сек [5]. Это обстоятельство обеспечивает отличную управляемость плазменной концентрацией инфузируемого препарата, а значит всеми его эффектами. Тем не менее, в результате проведенной работы, был разработан алгоритм последовательных действий, используя который можно купировать проявления побочного эффекта или осложнения:

снижение темпа введения препарата НАПР

- полное прекращения введения препарата НАПР,
- при брадикардии – внутривенное введение м-холинолитика метацина или атропина,
- при брадикардии и неэффективности м-холинолитиков или бронхоспазме – внутривенное введение неселективного антагониста P_1 -рецепторов теофиллина
- при неэффективности м-холинолитика и неселективного антагониста P_1 -рецепторов – внутривенное назначение адренергического агониста дофамина или адреналина,
- при рефрактерной к м-холинолитикам, неселективному антагонисту P_1 -рецепторов и адренергическому агонисту брадикардии – применением подходящего варианта электрокардиостимуляции.

Таким образом, следует отметить, что серьезные побочные эффекты или осложнения, вынуждающие прекратить инфузию АТФ-Na, развиваются достаточно редко. Тем не менее, обстоятельства, требующие редукции скорости введения АТФ-Na, встречаются сравнительно часто, но, по нашему мнению, не могут негативно повлиять на отношение к применению НАПР.

Выводы. 1. Наиболее частым побочным эффектом инфузии аденозинтрифосфата натрия во время анестезии является снижение величины сатурации гемоглобина кислородом, измеренной транскутанным датчиком (15,3%).

2. Наиболее частыми осложнениями пуриновой аналгезии, обеспечиваемой инфузией

аденозинтрифосфата натрия, оказались брадикардия (1%) и бронхоспазм (1%).

3. Для быстрого выявления и купирования проявлений неблагоприятных эффектов инфузии препаратов НАПР, обеспечения при применении пуриновой анальгезии во время хирургического вмешательства под общей анестезией, обязательным является мониторинг пикового давления в дыхательных путях на вдохе, сердечного ритма и уровня сатурации гемоглобина кислородом с помощью транскутанного датчика.

4. Главной причиной развития побочных эффектов и осложнений неселективных агонистов пуриновых рецепторов следует признать их способность одновременно воздействовать на несколько подклассов собственных рецепторов и широкую распространенность последних среди клеток с различной физиологической ролью.

Литература.

1. Семенов Д.А., Карелов А.Е. Анализ динамики сатурации гемоглобина кислородом при обезболивании неселективными агонистами пуриновых рецепторов лапароскопической холецистэктомии // Эфферентная терапия. – 2009. – Т.15, № 3-4. – С. 107-111.
2. Apan A., Ozcan S., Buyukkocak U. et al. Perioperative intravenous adenosine infusion to extend postoperative analgesia in brachial plexus block // Eur. J. Anaesthesiol. – 2003. – Vol. 20, № 11. – P. 916-919.
3. Benumof G., Fukunada A., Tronsdala F. ATP inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction // Anesthesiology. – 1982. – Vol. 57, №3. – P. 349-358.
4. Forget P., Pirson E., Scholtès J.L. Anaphylactic bronchospasm due to propofol // Anaesth. Intensive Care. – 2009. – Vol. 37, № 5. – P. 865.
5. Möser G.H., Schrader J., Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. C799-806.
6. Polosa R., Rorke S., Holgate S.T. Evolving concepts on the value of adenosine hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 645-649.
7. Salter M.W., Sollevi A. Roles of purines in nociception and pain // In: M.P. Abbracchio and M. Williams (Editors). – Handbook of experimental pharmacology – Vol. 151/I, Purinergic and pyrimidinergic signalling I molecular, nervous and urogenitary system function. – 2001. – P. 391-427.
8. Segerdahl M., Ekblom A., Sandelin K. et al. Perioperative adenosine infusion reduces the requirements for isoflurane and postoperative analgesics // Anesth. Analg. – 1995. – Vol. 80. – P. 1145-1149.
9. Segerdahl M., Irestedt L., Sollevi A. Antinociceptive effect of perioperative adenosine infusion in hysterectomy // Acta Anaesth. Scand. – 1997. – Vol. 41. – P. 473-479.
10. Segerdahl M., Persson E., Ekblom A., Sollevi A. Perioperative adenosine infusion reduces the requirements for isoflurane during general anesthesia for shoulder surgery // Acta Anaesth. Scand. – 1996. – Vol. 40. – P. 192-197.
11. Shukla A. Intraoperative bronchospasm with thiopental // Indian J. Anaesth. – 2010. – Vol. 54, № 2. – P. 181-182.

12. Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine in man; possible clinical implications // *Prog. Neurobiol.* – 1986. – Vol. 27. – P. 319-339.
13. Walsh R.C., Felice K.L., Meehan T.J. Adenosine-induced cardiopulmonary arrest in a patient with paroxysmal supraventricular tachycardia // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 901.e1-2.
14. Zarate E., Sa Rego M. M., White P. F. et al. Comparison of adenosine and remifentanyl infusions as adjuvants to desflurane anesthesia // *Anesthesiology.* – 1999. – Vol. 90, № 4. – P. 956-963.