

Препараты, влияющие на обмен аденозина: предпосылки к включению в схему терапии неспецифической боли в спине

Д.С. Касаткин✉

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия
✉mirsil@mail.ru

Аннотация

Используемые в повседневной практике анальгетики, несмотря на достаточно широкий спектр международных непатентованных и торговых наименований, применяют в качестве мишени ограниченное число патогенетических механизмов. В данной статье обсуждается относительно новый механизм потенциального обезболивания – активация аденозиновых рецепторов в центральной и периферической нервной системе, рассматриваются вопросы включения препаратов, влияющих на обмен аденозина, в схему терапии при острых и хронических болях в спине, а также вероятное негативное влияние кофеинсодержащих препаратов как антагонистов аденозиновых рецепторов на эффективность анальгетиков.

Ключевые слова: аденозин, антиноцицепция, анальгетик, дипиридамол, кофеин.

Для цитирования: Касаткин Д.С. Препараты, влияющие на обмен аденозина: предпосылки к включению в схему терапии неспецифической боли в спине. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2019; 1: 37–40.

DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190368

REVIEW

Drugs that affect adenosine metabolism: prerequisites for inclusion into treatment regimen for non-specific back pain

D.S. Kasatkin✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia
✉mirsil@mail.ru

Abstract

Despite a wide range of international nonproprietary and trade names, commonly used analgesics deal with a limited number of pathogenetic mechanisms as targets. This article provides a relatively new mechanism for potential anesthesia - activation of adenosine receptors in the central and peripheral nervous system. It also considers an inclusion of drugs that affect adenosine metabolism into the treatment regimen for acute and chronic back pain, as well as a likely negative effect of caffeine-containing drugs as adenosine receptor antagonists on the efficacy of analgesics.

Key words: adenosine, antinociception, analgesic, dipyridamole, caffeine.

For citation: Kasatkin D.S. Drugs that affect adenosine metabolism: prerequisites for inclusion into treatment regimen for non-specific back pain. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2019; 1: 37–40.

DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190368

Спектр современных препаратов для лечения острой и хронической боли в спине достаточно широк по количеству международных непатентованных наименований. Большинство из препаратов имеет существенную доказательную базу, включающую рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, длительные наблюдательные программы и метаанализы. При этом если рассматривать возможные механизмы действия существующих анальгетиков, то спектр их потенциальных точек приложения достаточно узок: влияние на циклооксигеназу и продукты распада арахидоновой кислоты, блокада кальциевых и натриевых каналов, влияние на опиоидные и каннабиноидные рецепторы. К числу препаратов, используемых для терапии хронической боли, относят также блокаторы обратного захвата моноаминов (в частности, норадреналина), повышающие антиноцицептивную активность систем ствола и переднего мозга [1].

Среди новых препаратов, потенциально обладающих обезболивающим эффектом и находящихся на разных этапах клинических исследований, следует отметить моноклональные антитела к фактору роста нервов (танезумаб,

фулранумаб, фасинумаб) [2], антитела к фактору некроза опухоли (адалимумаб) [3] и антитела к эпидермальному ростовому фактору [4]. Однако перспектива использования данных препаратов в реальной клинической практике пока достаточно неопределенна и существенно зависит от потенциальной безопасности в условиях широкого применения. Значимым вопросом являются и фармакоэкономические аспекты их использования: будут ли они столь эффективны в долгосрочной перспективе, что позволит оправдать высокую стоимость [5].

Расширение спектра возможностей терапевтического вмешательства при острой и хронической боли также возможно за счет открытия новых механизмов действия уже зарегистрированных лекарственных препаратов. В этом отношении особенно интересными представляются препараты, влияющие на обмен пуринов и, в частности, аденозина. Концепция пуринергической передачи сигналов предложена в 1972 г. после демонстрации высвобождения аденозинтрифосфата (АТФ) во время антидромной стимуляции коллатералей чувствительных нервов, а также определения аденозина как медиатора неадренергических-

нехолинергических нервов в кишечнике и мочевом пузыре [6]. В настоящее время признано, что АТФ является ко-трансммиттером в синаптических окончаниях периферической и центральной нервной системы [7], рецепторы пуриновых и пиримидинов широко экспрессируются в значительном количестве клеток, в том числе на нейронах [8]. В настоящее время выделяют 2 типа рецепторов в зависимости от их селективной чувствительности к аденозину: чувствительные только к аденозину – P1, чувствительные к другим пуринам и пиримидинам, в том числе АТФ – P2X и P2Y [9]. Основным интересом в отношении блокирующего влияния на болевую чувствительность представляют рецепторы P1, существующие в виде нескольких подтипов A1, A2A, A2B и A3, все они связаны с G-белками и имеют 7 трансмембранных доменов с внеклеточным NH₂-концом и цитоплазматическим COOH-концом [10].

До недавнего времени предполагалось, что потенциальными источниками внеклеточного АТФ и аденозина для взаимодействия с данными рецепторами являются собственно выделение из пресинаптической терминали в процессе передачи нервного импульса (в качестве прямого медиатора) и дефекты внешних мембран поврежденных клеток. В настоящее время установлено, что АТФ высвобождается из многих типов клеток во время механической их деформации в ответ на напряжение сдвига или растяжение, в случае осмотического отека, а также на гипоксии и при стимуляции различными агентами [11]. После высвобождения АТФ подвергается быстрой ферментативной деградации с помощью эктонуклеотидаз, что приводит к образованию аденозина [12].

Системное введение аналога аденозина в эксперименте на лабораторных животных приводило к существенному снижению болевых реакций [13], что подтверждает участие его в механизмах обезболивания. Совместное системное применение классического анальгетика морфина и антагониста аденозиновых рецепторов существенно снижало эффективность обезболивания, что может служить доказательством опосредованного влияния опиатов на аденозиновую систему [14]. Спинальное введение метилксантинов (антагонистов аденозина) на фоне системного использования морфина в эксперименте уменьшало обезболивающее действие [15], аналогичный эффект наблюдался при совместном использовании с морфином, введенным эндолумбально [16]. В ряде работ показано, что одним из существенных процессов, определяющих анальгетическое действие морфина, остается его непосредственное усиливающее влияние на высвобождение аденозина из спинного мозга [17]. Интересным представляется тот факт, что АТФ, воздействуя на ионотропные пуринергические рецепторы P2X₃ и P2X₂, локализованные на небольших ноцицептивных нейронах спинальных ганглиев, сам способен вызывать и усиливать болевые ощущения [18].

В периферической нервной системе аденозиновые рецепторы присутствуют либо непосредственно на нервных окончаниях ноцицептивных нейронов (A1 и A2A), либо на расположенных вокруг нервных окончаний тучных клетках, которые могут потенциально влиять на ноцицепцию при определенных условиях (A2A, A2B и A3).

Рецепторы A1 расположены на окончаниях дендритов чувствительных нейронов [19], а также в поверхностном слое заднего рога спинного мозга [20]. В отдельных работах отмечено наличие данного типа рецепторов на клетках микроглии, что может быть значимо в случаях, когда боль ассоциирована с воспалением [21]. Локальное введение агонистов A1-рецепторов приводит к блокированию эффекта механической и термической гипералгезии после повреждения нерва [22]. Исследования *in vitro* показывают, что стимуляция A1-рецепторов приводит к уменьшению поступления ионов кальция и калия в клетку через активацию G-белка [23], уменьшению образования цикли-

ческого аденозинмонофосфата, повышению инозитолтрифосфата и диацилглицерола [24] и уменьшению высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина, в сенсорных нейронах [25].

Рецепторы A2A, расположенные на окончаниях периферических нервов и задних корешках спинного мозга [26], а также на тучных клетках, астроцитах и микроглии [27], обладают двояким влиянием на ноцицепцию. Ранние работы показывают усиление аллодинии и болевых ощущений при активации данного типа рецепторов, в том числе в области спинального ганглия [28], также было установлено снижение болевой чувствительности при использовании селективного антагониста у крыс с нокаутом гена данного рецептора [29]. При этом в более поздних исследованиях селективное введение агониста аденозиновых рецепторов в область заднего рога спинного мозга приводило к подавлению проведения нервного импульса [30]. Интратекальное введение антагониста A2A-рецепторов снижало эффективность опиоидов [31] и аденозина [32]. Существенным представляется также факт большей восприимчивости нейронов к действию провоспалительных цитокинов в случае снижения активности данных рецепторов на микроглиальных клетках [33]. Использование селективного агониста A2A-рецепторов CGS21680 в модели ревматоидного артрита приводило не только к длительному уменьшению болевой импульсации и механической аллодинии [34], но и к подавлению хронического воспаления за счет повышения секреции эндогенного интерлейкина-10 [35].

Следующий тип рецепторов A2B представлен преимущественно на тучных клетках и астроцитах, однако встречаемость данного подтипа достаточно низкая [36]. При этом следует отметить, что аффинность аденозина к A2B-рецепторам самая низкая из всех, при этом наиболее выраженную активность и влияние на ноцицептивную импульсацию рецепторы демонстрируют в условиях ишемии/гипоксии или воспаления [37]. Эпидуральное введение антагониста A2B-рецепторов (аллоксазин) приводит к снижению антиноцицептивного действия аденозина, что в целом соответствует действию на предыдущий тип рецепторов [38].

Подтип рецепторов A3 в пределах нервной системы расположен преимущественно на тучных клетках и клетках микроглии [39]. Современные данные свидетельствуют об участии данного вида рецепторов в подавлении нейропатической боли. Так, в исследовании Z. Chen и соавт. показано, что при системном введении селективного агониста A3 (MRS1898) в модели хронической нейропатической боли существенно снижалась выраженность аллодинии, а при введении антагониста (MRS1523) выраженность боли нарастала [40].

В клинических исследованиях интратекальное введение аденозина в дозировке 2 мг у пациентов с хроническим регионарным болевым синдромом приводило к снижению гипералгезии и аллодинии, но при этом не влияло на боли в виде прохождения электрического тока и болевую чувствительность [41]. Использование селективного агониста A3-рецепторов IB-MECA при хронической нейропатической боли приводило к эффекту, сопоставимому с действием морфина, амитриптилина и габапентина, при этом эффект не блокировался введением антагониста опиатных рецепторов (налтрексона) [40]. Данные факты могут свидетельствовать о независимом действии аденозина и его производных на проведение и обработку болевого импульса, а следовательно, могут быть предпосылкой к изучению данного направления в рамках клинических исследований для агонистов рецепторов и более широкому использованию уже зарегистрированных препаратов, повышающих концентрацию аденозина, в частности ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) и аденозиндезаминазы.

Эндогенные антиноцицептивные системы, связанные с обменом аденозина, широко представлены как в периферической, так и в центральной нервной системе. Использование широкоизвестного антагониста A1- и A2B-рецепторов кофеина, как и специфического антагониста DRCPX, приводит к снижению системного эффекта амитриптилина [42], карбамазепина и окскарбамазепина [43], трамадола [44] и габапентина [45] в крысиной модели. В связи с широкой распространенностью нелекарственного системного использования кофеина в популяции, следует учитывать его вероятное влияние на антиноцицептивные системы, а также потенциальное снижение эффективности значительного числа используемых анальгетиков.

Среди нелекарственных процедур, оказывающих влияние на острую и хроническую боль, с аденозиновой антиноцицептивной системой традиционно связывают акупунктуру. Так, в работах Н. Langevin показано существенное нарастание концентрации аденозина в местах введения игл [46], при этом анальгетический эффект не достигался у мышей с нокаутом гена рецептора A1 и при использовании специфического антагониста [47]. Во время применения акупунктуры у людей эффект выделения аденозина наблюдался в случае минимального прокручивания иглы по сравнению с простым ее введением [48]. Использование другого немедикаментозного метода обезболивания (чрескожной электрической стимуляции нерва), вероятно, также связано с анальгетическим эффектом аденозиновой системы. В качестве доказательства следует указать, что обезболивающий эффект существенно снижался при применении в эксперименте здоровыми добровольцами высоких дозировок кофеина [49].

Помимо имеющихся эффектов в отношении центральной и периферической нервной системы аденозин оказывает значимое влияние на капиллярную перфузию, в том числе и в скелетной мышечной ткани. Гипоксия мышечной ткани при острых и хронических болях в спине является одним из существенных факторов, определяющих наличие и выраженность болевых ощущений. Недостаточное снабжение мышечной ткани кислородом и нутриентами, так же как неполное удаление из мышцы токсических продуктов метаболизма, приводит к появлению боли и ограничивает работоспособность [50]. Таким образом, хроническая вазоконстрикция, неадаптивная реакция микроциркуляторного русла в мышце в ответ на повышение ее активности, эндотелиальная дисфункция могут создавать предпосылки к формированию стойких мышечных болей и хронизации процесса [51]. В исследованиях показано, что длительное растяжение мышц спины во время спинальных нейрохирургических вмешательств [52], а также при миофасциальных синдромах приводит к значительному снижению капиллярного кровотока в мышцах спины [53]. Данный механизм является одним из компонентов патогенеза миофасциального синдрома, возникающего по принципу патологического круга «спазм–боль–спазм» [54].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование перорального препарата аденозина при острых неспецифических болях в спине продемонстрировало быстрое и значимое снижение выраженности боли в группе препарата на 7-й день исследования, что позволяет предположить эффективность других препаратов, влияющих на обмен аденозина, в терапии данного типа боли [55].

Дипиридамола (Курантил) в эксперименте уменьшал распад аденозина в области задних рогов спинного мозга, что в сочетании с индукцией синтеза существенно повышало концентрацию данного нуклеотида и резко усиливало антиноцицептивные влияния [56]. Помимо потенциально анальгетического действия, связанного с воздействием на все типы аденозиновых рецепторов в области заднего рога

спинного мозга, дипиридамола (Курантил) непосредственно вызывает блокирование ФДЭ 5-го типа в тромбоцитах [57], что снижает распад циклического гуанозинмонофосфата, тем самым уменьшая способность тромбоцита к агрегации; аналогичное влияние на гладкие миоциты стенки сосуда приводит к снижению распада гуанозинмонофосфата, расслаблению миоцита и повышению перфузии через капилляр [58]. Дипиридамола (Курантил) также обладает умеренным действием на ФДЭ 3-го типа, что способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата внутри тромбоцита и перицита и потенцирует основные эффекты препарата [59]. Данное воздействие на микроциркуляторное русло может быть эффективным для улучшения кровотока в спазмированных мышцах при болях в спине.

Использование препаратов, влияющих на обмен аденозина, в частности блокаторов его распада, вероятно, может служить важным компонентом адьювантной терапии при болевых синдромах, в том числе сопровождающихся нейропатической болью. Ингибирование аденозиндезаминазы и торможение обратного захвата аденозина эритроцитами (путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране) под действием дипиридамола (Курантила) повышает концентрацию данного медиатора, усиливая активность антиноцицептивных систем, с одной стороны, и оптимизируя капиллярный кровоток в мышцах – с другой. В целом с учетом положительных данных экспериментальных моделей необходимо дальнейшее изучение эффектов дипиридамола (Курантила) в отношении болевых синдромов в реальной клинической практике.

Литература/References

- Burgess G, Williams D. The discovery and development of analgesics: new mechanisms, new modalities. *J Clin Invest* 2010; 120 (11): 3753–9.
- Bannwarth B, Kostine M. Biologics in the treatment of chronic pain: a new era of therapy? *Clin Pharmacol Ther* 2015; 97 (2): 122–4.
- Wu Q, Inman RD, Davis KD. Tumor necrosis factor inhibitor therapy in ankylosing spondylitis: differential effects on pain and fatigue and brain correlates. *Pain* 2015; 156: 297–304.
- Kersten C, Cameron MG, Laird B, Mjåland S. Epidermal growth factor receptor-inhibition (EGFR-I) in the treatment of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2015; 115 (5): 761–7.
- Yeh JF, Akinci A, Shaker M. Monoclonal antibodies for chronic pain: a practical review of mechanisms and clinical applications. *Mol Pain* 2017; 13: 1744806917740233.
- Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 509–81.
- Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* 2007; 87: 659–797.
- Burnstock G, Knight GE. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *Int Rev Cytol* 2004; 240: 31–304.
- Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 71–1483.
- Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527–52.
- Bodin P, Burnstock G. Purinergic signalling: ATP release. *Neurochem Res* 2001; 26: 959–69.
- Zimmermann H. Ectonucleotidases: some recent developments and a note on nomenclature. *Drug Dev Res* 2001; 52: 44–56.
- Vapaatalo H, Onken D, Neuvonen PJ, Westermann E. Stereospecificity in some central and circulatory effects of phenylisopropyladenosine (PIA). *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 407–10.
- Ho IK, Loh HH, Way EL. Cyclic adenosine monophosphate antagonism of morphine analgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 185 (2): 336–46.
- Jurna I. Cyclic nucleotides and aminophylline produce different effects on nociceptive motor and sensory responses in the rat spinal cord. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 327: 23.
- De Lander GE, Hopkins CJ. Spinal adenosine modulates descending antinociceptive pathways stimulated by morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 88–93.
- Sawynok J, Liu XJ. Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Prog Neurobiol* 2003; 69: 313–40.
- Lewis C, Neidhart S, Holy C et al. Coexpression of P2X2 and P2X3 receptor subunits can account for ATP-gated currents in sensory neurons. *Nature* 1995; 377: 432–5.

19. Lima FO, Souza GR, Verri WA et al. Direct blockade of inflammatory hypernociception by peripheral A1 adenosine receptors: involvement of the NO/cGMP/PKG/KATP signaling pathway. *Pain* 2010; 151: 506–15.
20. Ackley MA, Governo RJM, Cass CE et al. Control of glutamatergic neurotransmission in the rat spinal dorsal horn by nucleoside transporter ENT1. *J Physiol* 2003; 548: 507–17.
21. Magni G, Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 495789.
22. Liu XJ, Sawynok J. Peripheral antihyperalgesic effects by adenosine A1 receptor agonists and inhibitors of adenosine metabolism in a rat neuropathic pain model. *Analgesia* 2000; 5: 19–29.
23. Haas HL, Selbach O. Functions of neuronal adenosine receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 362: 375–81.
24. Hurt JK, Zylka MJ. PAPuncture has localized and long-lasting antinociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Mol Pain* 2012; 8: 28.
25. Carruthers AM, Sellers LA, Jenkins DW et al. Adenosine A1 receptor-mediated inhibition of protein kinase A-induced calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal neurons. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 1533–41.
26. Kaelin-Lang A, Lauterburg T, Burgunder JM. Expression of adenosine A2a receptor gene in rat dorsal root and autonomic ganglia. *Neurosci Lett* 1998; 246 (1): 21–4.
27. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154 (Suppl. 1): s10–s28.
28. Taiwo YO, Levine JD. Direct cutaneous hyperalgesia induced by adenosine. *Neuroscience* 1990; 38 (3): 757–62.
29. Godfrey L, Yan L, Clarke GD et al. Modulation of paracetamol antinociception by caffeine and by selective adenosine A2 receptor antagonists in mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 531 (1–3): 80–6.
30. Guntz E, Dumont H, Pastijn E et al. Expression of adenosine A2A receptors in the rat lumbar spinal cord and implications in the modulation of N-methyl-D-aspartate receptor currents. *Anesth Analg* 2008; 106 (6): 1882–9.
31. Suh HW, Song DK, Kim YH. Differential effects of adenosine receptor antagonists injected intrathecally on antinociception induced by morphine and beta-endorphin administered intracerebroventricularly in the mouse. *Neuropeptides* 1997; 31 (4): 339–44.
32. Yoon MH, Bae HB, Choi JI et al. Roles of adenosine receptor subtypes in the antinociceptive effect of intrathecal adenosine in a rat formalin test. *Pharmacology* 2006; 78 (1): 21–6.
33. Hussey MJ, Clarke GD, Ledent C et al. Deletion of the adenosine A2A receptor in mice enhances spinal cord neurochemical responses to an inflammatory nociceptive stimulus. *Neurosci Lett* 2012; 506: 198–202.
34. Loram LC, Harrison JA, Sloane EM et al. Enduring reversal of neuropathic pain by a single intrathecal injection of adenosine 2A receptor agonists: a novel therapy for neuropathic pain. *J Neurosci* 2009; 29: 14015–25.
35. Cronstein BN, Sitkovsky M. Adenosine and adenosine receptors in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13 (1): 41–51.
36. Feoktistov I, Biaggioni I. Role of adenosine A2B receptors in inflammation. *Adv Pharmacol* 2011; 61: 115–44.
37. Fredholm BB, Ijzerman AP, Jacobson KA et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and Classification of adenosine receptors – an update. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 1–34.
38. Loram LC, Taylor FR, Strand KA et al. Intrathecal injection of adenosine 2A receptor agonists reversed neuropathic allodynia through protein kinase (PK)A/PKC signaling. *Brain Behav Immun* 2013; 33: 112–22.
39. Borea PA, Varani K, Vincenzi F et al. The A3 adenosine receptor: history and perspectives. *Pharmacol Rev* 2014; 67: 74–102.
40. Chen Z, Janes K, Chen C et al. Controlling murine and rat chronic pain through A3 adenosine receptor activation. *FASEB* 2012; J26: 1855–65.
41. Rauck RL, North J, Eisenach JC. Intrathecal clonidine and adenosine: effects on pain and sensory processing in patients with chronic regional pain syndrome. *Pain* 2015; 156 (1): 88–95.
42. Sawynok J, Reid AR, Fredholm BB. Caffeine reverses antinociception by amitriptyline in wild type mice but not in those lacking adenosine A1 receptors. *Neurosci Lett* 2008; 440: 181–4.
43. Tomic MA, Vuckovic SM, Stepanovic-Petrovic M et al. The anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. *Pain* 2004; 111: 253–60.
44. Sawynok J, Reid AR, Liu J. Spinal and peripheral adenosine A1 receptors contribute to antinociception by tramadol in the formalin test in mice. *Eur J Pharmacol* 2013; 714: 373–8.
45. Martins DF, Prado MRB, Daruge E et al. Caffeine prevents antihyperalgesic effect of gabapentin in an animal model of CRPSI: evidence for the involvement of spinal adenosine A1 receptor. *J Peripher Nerv Syst* 2015; 20 (4): 403–9.
46. Langevin HM. Acupuncture, connective tissue, and peripheral sensory modulation. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp* 2014; 24: 249–53.
47. Goldman N, Chen M, Fujita T et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nature Neurosci* 2010; 13: 883–9.
48. Takano T, Chen XC, Luo F et al. Traditional acupuncture triggers a local increase in adenosine in human subjects. *J Pain* 2012; 13: 1215–23.
49. Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *New Eng J Med* 1995; 333: 325–6.
50. Mense S. Muscle pain: mechanisms and clinical significance. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (12): 214–9.
51. Fluck M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity – from gene to form and function. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 2003; 146: 159–216.
52. Paryavi E, Jobin CM, Ludwig SC et al. Acute exertional lumbar paraspinal compartment syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35 (25): E1529–33.
53. Kauppila LI. Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain – a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37 (6): 661–70.
54. Касаткин Д.С. Боль и мышечный спазм: патогенетическое обоснование использования миорелаксантов в терапии боли. *Клин. фармакология и терапия*. 2011; 5: 75–8. / Kasatkin D.S. Bol' i myshechnyi spazm: patogeneticheskoe obosnovanie ispol'zovaniia miorelaksantov v terapii boli. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2011; 5: 75–8. [in Russian]
55. Bannwarth B, Allaert FA, Avouac B et al. A randomized, double-blind, placebo controlled triphosphate in study of oral adenosine subacute low back pain. *J Rheumatol* 2005; 32 (6): 1114–7.
56. Street SE, Walsh PL, Sowa NA et al. PAP and NT5E inhibit nociceptive neurotransmission by rapidly hydrolyzing nucleotides to adenosine. *Mol Pain* 2011; 7: 80.
57. Gresele P, Momi S, Falcinelli E. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (4): 634–46.
58. Chakrabarti S, Freedman JE. Dipyridamole, cerebrovascular disease and the vasculature. *Vascul Pharmacol* 2008; 48: 143–9.
59. Söderbäck U, Sollevi A, Wallen NH et al. Anti-aggregatory effects of physiological concentrations of adenosine in human whole blood as assessed by filtragometry. *Clin Sci (Lond)* 1991; 81 (5): 691–4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Касаткин Дмитрий Сергеевич – д-р мед. наук, доц. каф. нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: mirsil@mail.ru