

Кетамин и послеоперационная боль, или Новый взгляд на старый препарат (аналитический обзор)

А. М. Овечкин

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Ketamine and postoperative pain or a new viewpoint on old agent (analytical review)

A. M. Ovechkin

The I. M. Sechenov Moscow Medical Academy

Проблема адекватного послеоперационного обезболивания, к сожалению, продолжая оставаться актуальной как в нашей стране, так и за рубежом, очевидно, требует новых подходов или, как сейчас принято говорить – «асимметричных решений». Возможности традиционных методов анальгезии в значительной степени исчерпаны, не говоря уж о возрастающих чуть ли не с каждым годом сложностях назначения опиоидных анальгетиков в российских клиниках. Но и в тех странах, где не знают, что такое Госнаркконтроль, раздаются все больше голосов об ограничении использования опиоидных анальгетиков и в интра-, и в послеоперационный период. При этом все большее внимание уделяется неопиоидной анальгезии. К препаратам данной группы мы традиционно относим НПВС и парацетамол. Есть ли возможность расширить арсенал неопиоидных анальгетиков, способных изменить ситуацию с послеоперационной болью? В последние годы пристальное внимание уделяется кетамину, который во многих российских клиниках уже поспешили списать со счетов.

Что же нового мы можем узнать о «старом и добром» кетамине? Как известно, препарат был синтезирован еще в 1962 г. С тех пор ключевыми вехами в эволюции его клинического применения явились 1990 г. (открытие у препарата свойств неконкурентного антагониста N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, способного препятствовать развитию гиперальгезии) и 2000 г. (открытие противовоспалительного эффекта, способствующего, вероятно, стабилизации иммунного статуса). Уникальность кетамина заключается в его способности взаимодействовать практически со всеми известными нейротрансмиттерными системами:

холинергической, моноаминергической, пуринергической, опиатной. Кетамин действует на никотиновые и мускариновые рецепторы, он блокирует натриевые каналы периферической и центральной нервной системы, действует на μ -, δ - и κ -опиатные рецепторы.

Ряд зарубежных специалистов утверждает, что сегодня можно говорить о принципиально новой роли кетамина в анестезиологии (De Kock M., 2009). Чем обусловлена эта роль? Сначала поговорим о причинах, заставляющих наших зарубежных коллег говорить об ограничении использования опиоидных анальгетиков в периоперационный период. В их число явно не входят боязнь формирования мифической наркозависимости у пациентов, а также опасения хищения этих препаратов медицинским персоналом.

На сегодняшний день доказано, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную систему, но и вызывают стойкую активацию проноцицептивной системы (Laulin J.-P. et al., 2002). Последняя проявляется центральной сенситизацией, основа которой – активация возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) на уровне NMDA-рецепторов. Воздействие на μ -опиоидные рецепторы инициирует активацию NMDA-рецепторов за счет удаления блокирующих ионов Mg^{2+} из их рецепторных каналов. Этому процессу способствует активация протеинкиназы C. Последующее увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в свою очередь стимулирует протеинкиназу C, приводя к стойкому повышению глутаматовой синаптической активности. Обусловленная этим фактором активация проноцицептивной системы превосходит по своей интенсивности активность ноцицептивных тормозных систем. Таким

образом, опиоидные анальгетики сами по себе способны индуцировать отсроченную гиперальгезию, вплоть до развития аллодинии (болевое восприятие неболевых стимулов).

Можно сказать, что опиоиды оказывают на ноцицепцию два противоположных эффекта: на начальном этапе доминирует анальгезия, которая позднее замещается гиперальгезией.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что даже непродолжительное введение опиоидных анальгетиков (особенно короткого действия) может сопровождаться развитием острой толерантности к ним, с прогрессивным снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз (Larcher A. et al., 1998; Chia Y. et al., 1999). Этот факт подтверждается достаточно изящным по дизайну исследованием Y. Xueqiong и соавт. (2008), в которое были включены пациентки, перенесшие абдоминальную гистерэктомию в условиях спинальной анестезии. Таким образом, был исключен фактор интраоперационной активации NMDA-рецепторов самой хирургической травмой. Анестезия была адекватной, и пациентки не нуждались в дополнительном обезболивании. Однако экспериментальное внутривенное введение фентанила по ходу операции (три болюса по 0,1 мг) приводило к формированию клинически значимой острой толерантности к опиоидам, которая проявлялась существенным повышением послеоперационной потребности в обезболивании морфином по сравнению с контрольной группой.

В исследовании V. Joly и соавт. (2005) было впервые показано, что степень гиперальгезии зависит от величины интраоперационной дозы опиоидного анальгетика. Площадь гиперальгезии, определенная при помощи волосков Фрея, была достоверно больше у пациентов, перенесших обширные абдоминальные операции и получивших большую дозу ремифентанила (0,4 мкг/кг/мин), в сравнении с группой, которой препарат вводили в меньшей дозе (0,05 мкг/кг/мин). У ряда пациентов первой группы наблюдалось развитие аллодинии и у всех – повышенная потребность в назначении морфина.

Развитие опиоид-индуцированной гиперальгезии можно объяснить различными механизмами. Помимо активации NMDA-механизмов ноцицептивной системы к ним относятся: а) экстенсивное воздействие на μ -опиоидные рецепторы; б) опиоид-индуцированная дисрегуляция циклического аденозин-монофосфатного пути; в) выброс динорфина на спинальном уровне.

Каким же образом бороться с опиоид-индуцированной гиперальгезией? Активация NMDA-рецепторов спинного мозга является ключевым фактором в генезе острой и хронической боли. Кетамин обладает свойствами неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов, связываясь с фенциклидиновыми рецепторами внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторного комплекса. Таким образом, он препятствует формированию гипервозбудимости спинальных нейронов, подавляя прогрессирующее повышение числа ноцицептивных нейрональных ответов (феномен взвинчивания нейрональной активности, в англоязычной литературе – wind-up), снижая временную потенциацию и суммацию боли (Himmelseher S., 2001). При уже сформировавшейся сенсибилизации кетамин уменьшает обусловленные активацией NMDA-рецепторов изменения трансмиссии ноцицептивных импульсов и тем самым препятствует развитию гиперальгезии.

Кроме того, кетамин усиливает эффект собственной антиноцицепции организма, воздействуя, в частности, на моноаминергические механизмы. Есть данные, что кетамин действует и на структуры головного мозга, ответственные за перцепцию боли, болевую память, а также боль-модулирующие функции. Позитронно-эмиссионная томография с использованием меченых изотопов кетамина показала высокую степень их связывания со структурами таламуса, коры и лимбической системы (Argiriadou H., 2004).

NMDA-рецепторный антагонист кетамин не только предупреждает развитие ранней гиперальгезии, но и усиливает анальгетический эффект опиоидов. В эксперименте было продемонстрировано, что предшествующее назначение фентанила снижает анальгетический потенциал назначенного после этого морфина. Превентивное (до фентанила) введение кетамина усиливает анальгетический эффект фентанила и восстанавливает исходный анальгетический потенциал морфина (Laulin J.-P. et al., 2002). Очевидно, это происходит за счет нейтрализации кетаминотомо-опосредованных механизмов, препятствующих полному проявлению анальгетического эффекта при стимуляции опиоидных рецепторов. Более того, кетамин способен снизить выраженность гиперальгезии, индуцированной введением налоксона.

В вышеупомянутом исследовании V. Joly и соавт. (2005) сочетанное назначение ремифентанила 0,4 мкг/кг/мин и кетамина 0,5 мг/кг внутривенно сразу после индукции с последующей инфузией 5 мкг/кг/мин до зашивания кожи

и 2 мкг/кг/мин в течение 48 ч послеоперационного периода достоверно уменьшало площадь зоны гипералгезии.

В работе A. Stubhaug и соавт. (1997) было продемонстрировано, что внутривенная инфузия кетамина в течение 3 сут после операции уменьшала зону механической гипералгезии вокруг операционной раны на протяжении 7 сут наблюдения у пациентов, перенесших нефрэктомия. Иначе говоря, эффект нельзя было объяснить собственно анальгетическим действием препарата, а именно его превентивным действием в отношении формирования гипералгезии.

Известно, что гипералгезия вокруг операционной раны сохраняется в течение 3 мес у пациентов, перенесших абдоминальную гистерэктомию (Ilkjaer S. et al., 2000). В другом исследовании была установлена прямая зависимость между площадью зоны гипералгезии в первые 72 ч после операций на толстом кишечнике и наличием, а также интенсивностью болевых ощущений спустя 1 мес, полгода и 1 год (De Kock M. et al., 2001). Можно сделать вывод о том, что использование относительно больших доз опиоидных анальгетиков короткого действия без добавления малых доз кетамина опасно формированием хронического послеоперационного болевого синдрома.

Таким образом, кетамин обладает несомненным предупреждающим эффектом в отношении развития интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Главным условием эффективности предупреждающей аналгезии должно быть предотвращение активации NMDA-рецепторов и ремоделирования центральной нервной системы.

Среди позитивных оценок влияния превентивного введения кетамина на интенсивность послеоперационного синдрома, без сомнения, есть и негативные. Больше количество негативных откликов содержат работы, выполненные с включением пациентов, перенесших обширные открытые полостные операции.

Многообещающие результаты получены при вмешательствах средней и низкой травматичности. У пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию в условиях общей анестезии и получивших внутривенно 0,75 мг/кг кетамина, было отмечено достоверное снижение интенсивности послеоперационного болевого синдрома и, соответственно, потребности в назначении анальгетиков (Launo S. et al., 2004). Некоторые пациенты вообще не нуждались в анальгетиках на протяжении 24 ч наблюдения. При лапароскопических гинекологических вмешательствах внутривенное

введение кетамина 0,15 мг/кг на этапе индукции сопровождалось снижением интенсивности болевого синдрома по сравнению с теми, кому ту же дозу вводили после ушивания раны (Kwok R. et al., 2004). Отмечалось удлинение времени первого требования анальгетика (с 1,2 до 1,8 ч), снижение требуемой дозы морфина практически в два раза (с $2,9 \pm 3,1$ до $1,5 \pm 2$ мг). Более того, на фоне превентивного введения кетамина пациентки восстанавливали нормальную повседневную активность на 0,5–1 день раньше, чем в группах сравнения.

Внутривенное введение кетамина в дозе 0,15 мг/кг до начала операции сопровождалось выраженным (на 50%) морфин-сберегающим эффектом у пациентов, перенесших артроскопическую пластику передней крестообразной связки коленного сустава (Menigaux C. et al., 2000). Общая доза морфина за 48 ч после операции в контрольной группе (введение физраствора) составила $67,7 \pm 38,3$ мг, в группе с превентивным введением кетамина – $34,3 \pm 23,2$ мг. Не было выявлено существенных различий с контрольной группой по интенсивности боли в покое, но она была достоверно ниже у получавших кетамин пациентов при попытках пассивного сгибания колена. Аналогичные результаты были получены у пациентов, перенесших артроскопическую менискэктомию (Menigaux C. et al., 2001). Имеется и ряд других свидетельств о том, что введение кетамина не оказывает существенного влияния на боль в покое, но существенно снижает ее интенсивность при активации пациентов (Menigaux C. et al., 2000; Choe H. et al., 1997).

Играет ли здесь роль собственный анальгетический эффект кетамина или же мы имеем дело со способностью препарата предотвращать запуск механизмов острого болевого синдрома? Для достижения клинически значимого анальгетического эффекта плазменная концентрация кетамина должна составлять 150–200 нг/мл. Используя фармакокинетическую модель, рассчитали, что после внутривенного введения 0,15 мг/кг кетамина длительность анальгетического эффекта не превышает 5 мин. Таким образом, именно превентивное действие препарата является доминирующим.

Стоит ли ограничить показания к превентивному назначению кетамина операциями низкой и средней травматичности? Иная точка зрения была высказана в исследовании, посвященном количественному и качественному анализу эффективности использования малых доз кетамина в качестве адьюванта послеоперационной опиоидной аналгезии (Subramaniam K. et al., 2004).

При анализе результатов 37 исследований (2385 пациентов) добавление малых доз кетамина к стандартной опиоидной анальгезии было признано целесообразным в 54% случаев. При этом авторы подчеркнули, что при лапароскопических и артроскопических хирургических вмешательствах, тонзиллэктомиях стандартное послеоперационное назначение комбинации НПВС + парацетамол + инфильтрация местными анестетиками позволяет успешно решить проблему послеоперационной боли. В этих ситуациях целесообразность добавления кетамина неочевидна. Авторы считают, что она выше после обширных травматических операций, когда в послеоперационном периоде требуется назначение значительных доз опиоидных анальгетиков.

Здесь можно сослаться и на работы отечественных ученых. Отрадно отметить, что роль кетамина в анестезиологическом обеспечении высокотравматических хирургических вмешательств была детально изучена профессором Н. А. Осиповой и ее сотрудниками еще в 80-е гг. прошлого века (Осипова Н. А. и соавт., 1984, 1988). На основании проведенных исследований был сделан вывод, что субанестетические дозы кетамина повышают эффективность фентанила, позволяют снизить его дозы, оптимизируют выход из общей анестезии пациентов, перенесших онкологические операции. Тогда же вышеуказанная методика была внедрена в клиническую практику научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена.

Особый интерес представляют исследования, посвященные использованию кетамина в качестве компонента мультимодальной анальгезии с одновременным применением того или иного варианта продленных регионарных блокад. В частности, в работе F. Adam и соавт. (2005) изучали влияние продленной внутривенной инфузии малых доз кетамина в комбинации с продленной блокадой бедренного нерва на течение послеоперационного болевого синдрома и процесс реабилитации пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава.

Блокаду начинали с инфузии 0,75% ропивакаина со скоростью 3 мл/ч до операции, продолжали во время операции, а в течение 48 ч послеоперационного периода проводили инфузию 0,2% раствором ропивакаина со скоростью 0,1 мл/кг/ч. Исследуемая группа получала до разреза болюс кетамина 0,5 мг/кг, во время операции инфузию со скоростью 0,3 мкг/кг/мин, после операции – со скоростью 1,5 мкг/кг/мин в течение 48 ч.

В группе кетамина потребовалось достоверно меньшее количество морфина в послеоперационном периоде (на 35%), чем в группе сравнения (45 ± 20 мг и 69 ± 30 мг; $p < 0,02$). Пациенты группы кетамина быстрее достигали активной флексии колена под углом 90° (7 (5–11) и 12 (8–45) дней соответственно).

Известно, что изолированная блокада бедренного нерва полностью не купирует болевые ощущения при данном виде хирургического вмешательства, поскольку в сенсорной иннервации колена помимо бедренного нерва участвуют запирательный, седалищный, кожный бедренный нервы. Предлагается три возможных объяснения положительного эффекта кетамина. Во-первых, синергистическое действие кетамина и бедренного блока на периферическом уровне. Периферические ионотропные глутаматовые рецепторы (к которым относятся NMDA-рецепторы) идентифицированы в волокнах периферических нервов. Известно, что их количество возрастает на фоне воспаления. Тотальное протезирование коленного сустава сопровождается выраженным воспалительным ответом, интенсивность которого максимальна на протяжении 2–3 послеоперационных дней. Ранее был описан периферический анальгетический эффект кетамина (Tverskoy M. et al., 1996). Во-вторых, необходимо иметь в виду синергистический эффект кетамина и морфина. Как уже упоминалось, активация NMDA-рецепторов опиатами является одним из основных механизмов развития толерантности к опиоидам. Эта толерантность может быть устранена антагонистами NMDA-рецепторов. Третье объяснение морфин-сберегающего эффекта кетамина заключается в том, что последний обладает центральным антигиперальгезивным действием.

P. Lavand'homme и соавт. (2005) изучали влияние кетамина и продленной эпидуральной анальгезии на величину зоны гиперальгезии у пациентов, перенесших резекции толстого кишечника по поводу злокачественных новообразований. Введение кетамина предусматривало первичный болюс 0,5 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 0,25 мг/кг/ч. В группах, где проводилась ЭА + кетамин, площадь гиперальгезии на всех этапах исследования не превышала 5–10 см². Через 1 и 6 мес после операции в этой группе остаточные болевые ощущения сохранялись у 62 и 48% пациентов соответственно. Не имели никаких болевых ощущений пациенты, у которых ЭА была начата до разреза и продолжена в течение 72 ч послеоперационного периода.

В группе, получавшей кетамин, но не получавшей ЭА, через 24 ч после операции зона гипералгезии составляла около 10 см², через 48 и 72 ч – 75 и 155 см² соответственно.

Авторы сделали вывод, что оптимальным является сочетание интра- и послеоперационной ЭА с внутривенной инфузией кетамина. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что без использования кетамина, но с применением интраоперационной ЭА и послеоперационной КПА морфином, через 6 мес после операции не имели болевых ощущений 66 % пациентов, а с применением кетамина этот показатель достигал 100 % (De Kock M. et al., 2001).

В исследовании M. Suzuki и соавт. (2006) пациентам, перенесшим операции по поводу рака легких, проводилась эпидуральная инфузия ропивакаина и морфина в течение 2 сут. Одна группа пациентов дополнительно получала внутривенную инфузию кетамина 0,05 мг/кг/ч (приблизительно 3 мг/ч) в течение 3 сут. Интенсивность боли по ВАШ как в покое, так и при кашле была достоверно ниже в группе кетамина через 24 и 48 ч после операции. Кроме того, средняя интенсивность боли в группе кетамина была достоверно ниже на 7-е сут, а также спустя 1 и 3 мес после операции.

В данном исследовании наиболее интересно превентивное влияние кетамина на развитие стойкой постторакалотомической боли, достигнутое минимальной дозой препарата. Плазменная концентрация кетамина составляла около 20 нг/мл, т. е. всего 20 % от той, которая вызывала антигипералгезивный эффект в исследовании на добровольцах, выполненном T. Warncke и соавт. (2000).

Ссылаясь на данные зарубежных источников о недостаточной эффективности послеоперационной опиоидной анальгезии в «чистом виде», необходимо помнить, что речь идет не о промодоле 20 мг внутримышечно 2 раза в сутки, а о внутривенном введении морфина, как правило, в режиме анальгезии, контролируемой пациентом (КПА), предусматривающей использование достаточно высоких доз препарата. И даже в этой ситуации у ряда пациентов сохраняются болевые ощущения. Определенную роль играет индивидуальная чувствительность к опиоидным анальгетикам. Насколько значимой является данная проблема? В исследовании A. Weinbroum (2003), оценивавшем эффективность внутривенного болюсного введения морфина по 2 мг с интервалом 4–5 мин у пациентов, перенесших плановые абдоминальные или торакальные вмешательства, морфин-резистентными оказались 145 из 1088

исследованных пациентов (22 %). Недостаточную эффективность послеоперационной анальгезии морфином однозначно связывают с активацией NMDA-рецепторов (Mao J. et al., 1995). NMDA-рецепторы активируются как самим по себе хирургическим вмешательством, так и вводимыми пациенту опиоидными анальгетиками. Блокада этих рецепторов до разреза позволяет предотвратить развитие вторичной гипералгезии, снизить интенсивность боли и потребность в назначении анальгетиков у пациентов, в определенной степени резистентных к действию опиоидов. В вышеупомянутом исследовании A. Weinbroum дополнительное введение кетамина в дозе 250 мкг/кг позволило в 2–3 раза снизить потребность в морфине. В группе, получавшей кетамин, были лучше показатели пульсоксиметрии и частоты дыхания. Частота ПОТР в группе сравнения составляла 38 %, в группе морфин + кетамин – 12 %.

Необходимо упомянуть, что в нашей стране первые исследования индивидуальной чувствительности пациентов к опиоидным анальгетикам были осуществлены еще в 1980-е гг. представителями научной школы профессора Н. А. Осиповой (Осипова Н. А. и соавт., 1984; Сергиенко С. И., 1986).

В последние годы все более актуальной является проблема проведения анестезии и послеоперационной анальгезии у наркозависимых пациентов. Толерантность к опиоидам требует использования их в высоких дозах. Эффективность анальгезии при этом достигается далеко не всегда, более того, существует риск развития гипералгезии и разнообразных побочных эффектов. В исследовании M. Urban и соавт. (2008) были включены пациенты, страдающие зависимостью к наркотикам, перенесшие операции заднего спондилодеза в условиях общей анестезии. В основной группе пациенты получали 0,2 мг/кг кетамина во время индукции с последующей инфузией 2 мкг/кг/ч до перевода из палаты послеоперационного наблюдения. В качестве основного анальгетика использовался гидроморфон в режиме КПА. Пациенты в группе кетамина имели достоверно меньшую интенсивность боли в 1-е сут после операции, во 2-е сут различия выравнивались. У 3 из 12 пациентов группы сравнения не удалось достичь сколько-нибудь приемлемого качества обезболивания при помощи опиоидных анальгетиков и пришлось тоже назначить кетамин.

У онкологических пациентов, длительно принимающих опиоидные анальгетики, также часто развивается толерантность к ним и различного

рода побочные эффекты. Кетамин может являться ценным адъювантом в лечении болевого синдрома и у этих пациентов.

Каким образом оптимизировать назначение кетамина? Большое значение имеет способ назначения препарата. Наиболее эффективна внутривенная инфузия. По данным большинства исследований, наиболее полный превентивный эффект достигается при продленном назначении кетамина в течение нескольких суток (чаще трех). Высокая интенсивность тканевых повреждений и длительность послеоперационного болевого синдрома при операциях высокой травматичности (абдоминальная, торакальная хирургия) в большинстве случаев не позволяют однократной инъекции кетамина до разреза сколько-нибудь значимо влиять на интенсивность боли.

В исследовании Н. Argiriadou и соавт. (2004) сравнивали влияние разовой внутривенной инъекции кетамина 0,5 мг/кг до разреза с аналогичной инъекцией и повторным болюсным интраоперационным введением препарата 0,2 мг/кг (с интервалом 20 мин) на развитие болевого синдрома у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и операции на толстом кишечнике в условиях комбинированной (общая + эпидуральная) анестезии. Пациенты, получавшие повторные дозы кетамина, имели меньшую интенсивность боли сразу после пробуждения, а также через 3 и 6 ч, в сравнении с однократной инъекцией и группой плацебо. У них отмечалась меньшая потребность в дополнительном введении анальгетиков (диклофенака и др.) и большая степень эмоционального комфорта. На фоне однократного введения кетамина «профиль» интенсивности боли достоверно не отличался от такового при послеоперационной ЭА в «чистом» виде.

Перспективным представляется сочетание превентивного назначения кетамина и препаратов группы НПВС. Препараты этих двух групп имеют различные механизмы действия. Точка приложения действия НПВС – периферические ткани, антагонисты NMDA-рецепторов препятствуют развитию центральной сенситизации. Еще одним возможным механизмом является центральное взаимодействие между кетаминем и НПВС. Активация NMDA-рецепторов возбуждающими аминокислотами приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Этот процесс является триггером активации циклооксигеназы с резким увеличением синтеза простагландинов в ЦНС. Данный механизм играет важную роль в формировании гипералгезии.

Целесообразность сочетанного назначения кетамина и НПВС изучена и подтверждена в ряде исследований (Schmid R. et al., 1999).

Весьма интересны данные, свидетельствующие о позитивном влиянии кетамина на эмоциональный фон пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Известно, что пациенты с признаками депрессии в большей степени страдают от боли, в т. ч. послеоперационной. У пациентов, страдающих депрессией, выше вероятность развития послеоперационных расстройств сознания (галлюцинации, делирий). NMDA-рецепторы глутаматовой системы, помимо участия в формировании механизмов боли, играют важную роль и в патофизиологии тяжелых депрессивных состояний, а также оказывают влияние на механизмы действия антидепрессантов. Есть данные о том, что антагонисты NMDA-рецепторов в субанестетических дозах снижают выраженность послеоперационной депрессии, оказывая анксиолитическое и эйфорическое действие. Существует мнение об определенном сходстве ощущений, вызываемых кетаминем и алкоголем, что объясняется антагонистическим действием и первого, и второго на NMDA-рецепторы (Mortero R. et al., 2001).

В работе А. Kudoh и соавт. (2002) оценивали значение включения кетамина (1 мг/кг) в схему индукции общей анестезии у пациентов, страдающих депрессией (постоянно принимающих антидепрессанты) и оперированных по поводу переломов конечностей в условиях общей анестезии (пропофол, фентанил, изофлюран). Оценка выраженности депрессии по шкале Гамильтона составляла через 1 день после операции $9,9 \pm 4,1$ в группе кетамина и $14,4 \pm 3,8$ в группе сравнения (исходно $12,7 \pm 5,4$ и $12,3 \pm 6,0$ соответственно). Депрессивное настроение, суицидальные мысли существенно реже наблюдались у пациентов, получивших кетамин. Наиболее удачным считается комбинированное использование кетамина и пропофола, т. к. пропофол сам по себе формирует позитивное настроение у пациентов, в отличие от тиопентала или мидазолама. Данный эффект объясняют способностью пропофола подавлять активность NMDA-рецепторов нейронов гиппокампа (Mortero R. et al., 2001).

В то же время необходимо учитывать, что одновременное назначение кетамина и трициклических антидепрессантов чревато развитием побочных эффектов, поскольку они оба подавляют обратный захват норадреналина. На этом фоне возможно развитие серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Как уже упоминалось в самом начале обзора, помимо антигиперальгезивного эффекта, оказываемого на супраспинальном уровне, кетамин обладает также противовоспалительными свойствами, оказывая модулирующее действие на периперационный баланс цитокинов (Hill G. et al., 1998).

На сегодняшний день выявлена способность кетамина подавлять синтез фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), индуцированный бактериальными липополисахаридами (LPS), подавлять синтез провоспалительных цитокинов в крови человека *in vitro* (Larsen B. et al., 1998). Примечательно, что вышеуказанные эффекты являются стойкими и сохраняются в течение 7 сут после инъекции одной дозы – 0,15 мг/кг (Beilin B. et al., 2007). В качестве механизмов предполагают взаимодействие кетамина с аденозиновыми A2A-рецепторами, а также прямое действие на макрофаги и лейкоциты. Однако эта тема заслуживает дополнительного изучения.

Какой же вывод можно сделать на основании анализа вышеупомянутых многочисленных исследований? Заслуживает ли кетамин права быть включенным в схемы анестезии и послеоперационной аналгезии? Обратимся к данным доказательной медицины самого высокого уровня.

Систематизированный обзор исследований, оценивавших предупреждающее влияние кетамина на формирование послеоперационного болевого синдрома, был выполнен С. McCartney и соавт. в 2004 г. на основании анализа публикаций, представленных в базах данных MEDLINE (1966–2003)

и EMBASE (1985–2003). Критериям включения отвечали 24 исследования. В них были представлены все способы назначения кетамина (внутривенно, подкожно и даже эпидурально). Используемые дозы варьировали от 0,15 до 1 мг/кг. В 14 из 24 (58%) работ был подтвержден превентивный эффект кетамина в отношении развития послеоперационного болевого синдрома.

В систематизированном обзоре (Colin et al., 2004), посвященном роли антагонистов NMDA-рецепторов в предотвращении гиперальгезии и включившем 24 исследования кетамина, был сделан однозначный вывод о снижении интенсивности боли и потребности в опиоидных анальгетиках на фоне назначения этого препарата. При этом длительность эффекта существенно превышала длительность действия самого кетамина.

И наконец, согласно Кохрейновскому обзору R. Bell и соавт. (2006 г., 37 исследований, из них 27 с позитивным результатом), использование малых доз кетамина снижает потребность в морфине и частоту ПОТР в первые 24 ч после операции. Побочные эффекты отсутствуют или незначительны.

У пациентов каких категорий антигиперальгезивный эффект кетамина будет наиболее значимым? У пациентов, испытывавших болевое ощущение до операции, наркозависимых, с ожоговыми травмами, страдающих морбидным ожирением, а также перенесших обширные хирургические вмешательства.

Литература

1. Осипова Н. А., Абрамов Ю. Б., Ефимова Н. В. Объективная оценка аналгетического эффекта фентанила и некоторые факты, влияющие на эффективность аналгетика // Анест. и реаниматол. 1984. № 2. С. 43–48.
2. Осипова Н. А., Мамонтов А. С., Долгополова Т. В. Проблемы адекватности общей анестезии в хирургии рака пищевода // Анест. и реаниматол. 1988. № 3. С. 34–38.
3. Сергиенко С. И. Индивидуальная вариабельность эффекта наркотических аналгетиков и ее значение в выборе метода общей анестезии: дис. ... канд. мед. наук. М., 1986.
4. Adam F, Chauvin M., Du Manoir B. Small-dose ketamin infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty // Anesth. Analg. 2005; 100: 475–480.
5. Argiriadou H., Himmelseher S., Papagiannopoulou P. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+) ketamine // Anesth. Analg. 2004; 98: 1413–1418.
6. Beilin B., Rusabrov Y., Shapira Y. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during early postoperative period // Br. J. Anaesth. 2007; 99: 522–527.
7. Bell R., Dahl J., Moore R. Perioperative ketamine for acute postoperative pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2006 Jan 25; (1): CD004603.
8. Chia Y., Liu K., Wang J. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance // Can. J. Anaesth. 1999; 46: 872–877.
9. Colin et al. A qualitative systemic review of the role of NMDA antagonists in preventive analgesia // Anesth. Analg. 2004; 98: 1385–1400.
10. De Kock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there place for ketamine? // Pain. 2001; 92: 373–380.
11. De Kock M. Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain service // Anesthesiology. 2009; 111: 461–463.

12. Hill G., Anderson J., Lyden R. Ketamine inhibits the proinflammatory cytokine-induced reduction of cardiac intracellular cAMP accumulation // *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1015–1019.
13. Ilkjaer S., Bach L., Nielsen P. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy // *Pain.* 2000; 86: 19–24.
14. Joly V., Richebe P., Guignard B. Remifentanyl-induced postoperative analgesia and its prevention with small-dose ketamine // *Anesthesiology.* 2005; 103: 147–155.
15. Larsen B., Hoff G., Wilhelm W. Effect of intravenous anesthetic on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood // *Anesthesiology.* 1998; 89: 1218–1227.
16. Launo C., Bassi C., Spagnolo L. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70: 727–738.
17. Larcher A., Laulin J-P., Celerier E. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems // *Neuroscience.* 1998; 84: 583–589.
18. Laulin J-P., Maurette P., Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance // *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1263–1269.
19. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery // *Anesthesiology.* 2005; 103: 813–820.
20. Mao J., Price D., Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible mechanisms // *Pain.* 1995; 62: 259–274.
21. McCartney C., Sinha A., Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1385–1400.
22. Menigaux C., Fletcher D., Dupont X. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair // *Anesth. Analg.* 2000; 90: 129–135.
23. Menigaux C., Guignard., Fletcher D. Intraoperative small-dose ketamine enhanced analgesia after outpatient knee arthroscopy // *Anesth. Analg.* 2001; 93: 606–612.
24. Mortero R., Clark L., Tolan M. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition and pain // *Anesth. Analg.* 2001; 92: 1465–1469.
25. Kudoh A., Takahira Y., Katagai H. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients // *Anesth. Analg.* 2002; 95: 114–118.
26. Kwok R., Lim J., Chan M. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery // *Anesth. Analg.* 2004; 98: 1044–1049.
27. Schmid R., Sandler A., Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: review of current techniques and outcomes // *Pain.* 1999; 82: 111–125.
28. Stubhaug A., Breivik H., Eide P. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery // *Acta Anaesth. Scand.* 1997; 41: 1124–1132.
29. Subramaniam K., Subramaniam B., Steinbrook R. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review // *Anesth. Analg.* 2004; 99: 482–495.
30. Suzuki M., Haraguti S., Sugimoto K. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy // *Anesthesiology.* 2006; 105: 111–119.
31. Tverskoy M., Oren M., Vaskovich M. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: a study in postoperative patients // *Neurosci Lett.* 1996; 215: 5–8.
32. Urban M., Ya Deau J., Wukovits B. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial // *HSSJ.* 2008; 4: 62–65.
33. Weinbroum A. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain // *Anesth. Analg.* 2003; 96: 789–795.
34. Xuerong Y., Yuguang H., Xia Y. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement // *Anesth. Analg.* 2008; 107: 2032–2037.



Нариндер Раваль, Слободан Глигорьевич, Саввина И. А.
Лечение боли (CD-ROM)

Этой интерактивной публикацией компания «ИнтелТек Мультимедиа» продолжает освежающий цикл лекций на CD, ориентированный на практикующих врачей, ищущих оптимальные подходы к обезболиванию. В основу цикла положен ряд лекций, прочитанных ведущими мировыми специалистами в рамках первой конференции Общероссийской общественной организации регионарной анестезии и лечения острой боли.

2008 г. Цена: 200 руб.

<http://www.critical.ru/shop>