

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

І. М. ЯЧНИК^{1,2}, Н. П. КАРПЕНКО², О. В. МЕТЛЕНКО², Р. В. РЕГОТУН³, Є. Л. МАРКІН², Є. А. ЛИСЕНКО²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна³Медичний центр державної служби України з надзвичайних ситуацій, Київ, Україна/

Використання кетаміну в хірургії та інтенсивній терапії

Резюме

У статті розглянуто історію відкриття, фармакологічні властивості та сучасне клінічне застосування кетаміну в хірургії та інтенсивній терапії. Автори простежують еволюцію використання препарату, підкреслюючи його унікальність як дисоціативного анестетика та неконкурентного антагоніста NMDA-рецепторів, що забезпечує анальгезію без значного пригнічення дихання чи серцево-судинної діяльності. Висвітлено клінічні дослідження, які доводять ефективність застосування субанестетичних доз кетаміну, наведено дані мета-аналізів, що підтверджують користь комбінування кетаміну з опіоїдами у післяопераційному періоді без істотного підвищення ризику побічних ефектів. Зазначено, що кетамін залишається важливим компонентом мультимодальної анальгезії у хірургічній та реанімаційній практиці, поєднуючи ефективність, безпечність і широкий терапевтичний потенціал у дорослих і дітей.

Ключові слова: кетамін, дисоціативна анестезія, NMDA-рецептори, мультимодальна анальгезія, опіоїд-індукована гіпералгезія

Кетамін був створений у 1962 році і отримав широке міжнародне визнання завдяки відмінним властивостям швидкодіючого анестетика. Через декілька десятиліть поява нових внутрішньовенних та інгаляційних анестетиків, а також потужних синтетичних опіоїдних анальгетиків короткої дії призвела до суттєвого зниження потреби в кетаміні у розвинених країнах. Активні дослідження в сфері блокади NMDA-рецептора (глутамат N-метил D-аспартат кальцієвого каналу) наприкінці XX сторіччя встановили, що кетамін є його неконкурентним антагоністом прямої дії. Це призвело до зміни парадигми в лікуванні периопераційної та інших категорій болю і повернення кетаміну в якості «антигіпералгезивного» препарату. Сьогодні зацікавленість до кетаміну поступово повертається й зростає і він займає своє місце в лікувальному арсеналі розвинених країн.

Мета – використання знань про впровадження в практику та активного використання кетаміну як в інтенсивній терапії, так і в хірургічній практиці.

Матеріали і методи дослідження

Історія кетаміну почалася з робіт двох вчених із великої фармацевтичної компанії Parke – Davis в середині XX століття (на теперішній час ця компанія входить до складу Pfizer (Детройт, Мічиган, США), які шукали серед циклогесіамінів «ідеальний» анестетик із знеболювальними властивостями.

Медичний хімік V. Maddox у 1956 році синтезував фенциклідин, а фармаколог G. Chen і співавтори в 1958 році досліджували його на тваринах. Під час лапаротомії у мавп фенциклідин показав сильний анальгезивний ефект, але тварини перебували в каталепсії з відкритими очима, а нейром'язовий блок був слабо виражений. G. Chen визначав каталепсію як акінетичний стан із втратою орто-

статичних рефлексів, але без втрати свідомості, при якому кінцівки паралізовані через недостатність моторної і сенсорної функцій.

Клінічні випробування були визнані успішними, і фенциклідин зареєстрували для використання у людей. У 1958 році перші результати застосування фенциклідину у людей опубліковані F. Greifenstein і співавторами у журналі «Anesthesia and Analgesia». Препарат викликав підвищення рівня артеріального тиску, частоти дихання і хвилинного об'єму дихання зі збереженням рогівкового і гортанних рефлексів. Відмічались ністагм і слинотеча. У 30 із прооперованих 64 пацієнтів досягнуто адекватну анестезію і амнезію протягом усього периопераційного періоду, але із каталептичним станом. У 13 випадках введення фенциклідину стан супроводжувався розвитком важкого і тривалого делірію: 10 пацієнтів не піддавались керуванню в післяопераційному періоді, а деяким потрібне було тривале післяопераційне відновлення (від 3 до 18 годин). При цьому дані електроенцефалографії (ЕЕГ) відрізнялись від результатів ЕЕГ після введення барбітуратів і не відповідали запису сну.

У 1959 р. M. Johnstone і співавтори опублікували свої дані в British Journal of Anaesthesia, проаналізували інформацію та зробили висновок, що «Серніл, безумовно, є найпотужнішим знеболювальним засобом у сучасній клінічній медицині». Автори також підкреслюють, що перевагою фенциклідину перед іншими седативними і анальгезивними засобами є відсутність пригнічення серцево-судинної і дихальної функцій, а також глоткового і гортанного рефлексів, можливість використання у пацієнтів похилого віку. Але «корисність» препарату обмежується післяопераційним делірієм, який у ряді випадків зберігається більше 12 годин після одноразового введення. Автори також описали психотичні реакції у пацієнтів, які отримували «Серніл».

Таким чином, у міру накопичення клінічних даних ставало зрозуміло, що фенциклідин не підходить для анестезії в дорослій та

дитячій практиці. Це спонукало до пошуку подібних за дією сполук з надією зменшити побічні ефекти фенциклідину.

Один із препаратів, який синтезував у 1962 році С. Stevens, продемонстрував відмінні властивості швидкодіючого анестетика. Автор обрав для експерименту у людей препарат під кодом: CI-581 [(0-хлорофеніл)-2-метиламіно циклогексанон] і оскільки він є кетоном разом із аміном, то і назвали його кетаміном.

У 1964 році компанія Parke – Davis під керівництвом E. Domino і професора анестезіології Мічиганського університету G. Corssen провели серію досліджень на 20 добровольцях. Результати показали, що кетамін є швидким, ефективним і безпечним анагетиком і анестетиком в дозах від 1,0 до 2,0 мг на 1 кг маси тіла; при внутрішньовенному введенні препарат починає діяти протягом 1 хвилини, а ефект тривав від 5 до 10 хвилин в залежності від використаної дози і індивідуальних особливостей. При повторному введенні не спостерігалось тахіфілаксії. Пригнічення дихання було незначним і короткотривалим, також були відсутні дані про нефротоксичність і гепатотоксичність; разом з цим відмічався розвиток гіпертонії, тахікардії і психічних реакцій. Свідомість відновлювалась протягом 10 хвилин, хоча за даними ЕЕГ повне відновлення ритму бадьорості фіксувалося через 1–2 години. Враховуючи, що більшість добровольців описували свої переживання, як «відчуття ширяння у відкритому космосі» разом із втратою чутливості в кінцівках, «роз'єднання свідомості із тілом», дослідники відмітили кетамін, як «дисоціативний анестетик». Пізніше «дисоціативна анестезія» описана, як електрофізіологічна і функціональна дисоціативна між таламокортикальною і лімбічною системами.

Фармацевтична компанія Parke – Davis запатентувала кетамін в 1966 році для застосування у людей та тварин, він став доступний за рецептом.

У 1970 році кетамін був офіційно узгоджений із Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) США. Після цього він отримав широке розповсюдження і застосовувався в усьому світі.

Паралельно із роботами G. Corssen і E. Domino клінічні дані про застосування кетаміну у людей невдовзі опублікували німецькі, італійські, японські, французькі і датські дослідники.

Аналгезивна властивість кетаміну в невеликих, так званих субанестетичних, дозах, визнана впродовж десятиліть. В інструкції до застосування кетаміну FDA (США) індукційна доза анестетика визначена в діапазоні від 1 до 4,5 мг на 1 кг ваги тіла, в середньому 2 мг на 1 кг ваги тіла. Відмічається також, що він показаний в якості моноанестетика для хірургічних маніпуляцій, які не потребують міорелаксації. Відомо, що кетамін забезпечує аналгезію при концентраціях у плазмі від 100 до 200 нг/мл, що відповідає невеликій дозі його виявлення в плазмі після доз загальної анестезії (9000–5000 нг/мл).

Загальноприйнятою «субанестетичною» дозою кетаміну, яка використовується в клінічній практиці, є доза 0,3–0,5 мг на 1 кг ваги тіла, введення внутрішньовенно болюсно з приєднанням інфузії або без неї (зазвичай починають з 0,1–0,2 мг на 1 кг ваги тіла за годину) в залежності від тривалості аналгезії, яка необхідна пацієнту. В дослідженнях показано, що застосування «субанестетичної» дози кетаміну спонукає до зниження доз наркотичних анальгетиків, як в інтраопераційному і ранньому післяопераційному

періодах, включаючи пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень, так і протягом декількох тижнів після втручання. Це ж підтверджено в роботі подвійного сліпого плацебоконтрольованого дослідження V. Gherghina і співавторів, в якому застосовувались низькі дози кетаміну для зниження післяопераційного болю після абдомінальних операцій (апендектомія, холецистектомія, герніотомія). В дослідженні брали участь 60 пацієнтів у віці від 18 до 75 років, які були поділені на групи. Оцінювали седатцію, біль у спокої та при рухах, наявність нудоти, блювання, галюцинацій тощо. Було доведено, що внутрішньовенне введення кетаміну в низьких дозах (0,5 мг/кг) ефективно знижує післяопераційний біль і зменшує післяопераційну потребу в опіоїдах протягом 24 годин після операції ($p < 0,05$).

У мета-аналізі 14 рандомізованих досліджень, до якого увійшло 649 пацієнтів, A. Pendi і співавтори показали, що застосування «субанестетичних» доз кетаміну асоціювалося із більш низькими показниками болю і меншим післяопераційним застосуванням морфіну протягом 24 годин після операції на хребті. При цьому болюсні дози кетаміну варіюють від 0,15 до 10 мг на 1 кг ваги тіла, а швидкість інфузії – від 0,06 до 5,0 мг на 1 кг тіла за годину. Ксикодон широко застосовується або в комбінації із парацетамолом, або як чиста речовина.

У Кокранівському огляді E. Brinck і співавторів (2018), до складу його входив 8341 пацієнт (кетамін отримували 4588 людей) із 130 досліджень, отримані зіставні дані: періопераційне внутрішньовенне введення кетаміну болюсно від 0,25 мг до 1 мг та інфузійне від 2 до 5 мг на 1 кг ваги тіла за хвилину знижувало післяопераційну потребу анальгетиків і інтенсивність болю.

Автори консенсусу рекомендують, щоб болюсні дози кетаміну не перевищували 0,35 мг на 1 кг ваги тіла, а інфузії при гострому болю не перевищували 1 мг на 1 кг ваги тіла за годину в умовах без інтенсивного моніторингу, хоча і визнають, що індивідуальні фармакокінетичні і фармакодинамічні відмінності, а також інші фактори (наприклад, попередня дія кетаміну) можуть обумовлювати дозування поза цим діапазоном. Побічні ефекти кетаміну можуть заважати деяким пацієнтам переносити більш високі дози в умовах гострого болю, і, на відміну від терапії хронічного болю, можуть бути потрібні більш низькі дози (0,1–0,5 мг 1 кг ваги тіла за годину) для досягнення адекватного балансу знеболення і зменшення побічних ефектів.

Описані протипоказання до застосування кетаміну ґрунтуються на його анестезувальному застосуванні у високих дозах і включають погано контрольовані серцево-судинні захворювання, вагітність і печінкову недостатність. Слід зазначити, що клінічні дослідження зі застосування кетаміну в субанестетичних дозах практично не містять даних відносно протипоказань, і в жодному з них не повідомлено про розвиток тяжких негативних випадків, у зв'язку з чим клінічне значення цих протипоказань нез'ясоване.

Консенсус рекомендує виключити або обмежити застосування кетаміну у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю (наприклад, при цирозі печінки), ішемічною хворобою серця високого ризику, зі складно контрольованими психічними станами, які пов'язані із психозом, такими, як шизофренія, підвищеним рівнем внутрішньочерепного і внутрішньоочного тиску, а також при вагітності.

Автори підкреслюють, що всі лікарські речовини, включаючи кетамін, повинні постійно контролюватися за профілем безпеки і

ефективності із оцінкою співвідношення ризику і користі, протягом усього лікування, а також застосовуватись при умові необхідної кваліфікації персоналу, який проводить лікувальні заходи. При прискіпливому спостереженні за пацієнтом кетамін може бути використаний безпечно для лікування гострого болю, не дивлячись на деякі традиційні протипоказання. Лікування побічних ефектів кетаміну, який використовувався в умовах гострого болю, може бути реалізоване за допомогою бензодіазепінів або клонідину.

Говорячи про форму введення, слід зазначити, що на теперішній час кетамін схвалений FDA в якості анестетика тільки для парентерального введення – внутрішньовенно і внутрішньом'язово.

Кетамін відрізняється низькою біодоступністю при прийомі всередину, але такі роботи існують, вони обмежуються малою кількістю учасників (до 107 пацієнтів), але демонструють позитивний клінічний ефект.

Декілька невеликих рандомізованих досліджень показали хорошу переносимість і ефективне знеболювання протягом 30–60 хвилин при застосуванні кетаміну інтраназально, але ці дані повинні бути перевірені в більшій вибірці пацієнтів. Єдина інтраназальна форма, схвалена в 2019 році FDA – назальний спрей ескетамін (Spravato (Johnson & Johnson, США)), що застосовується для лікування депресії.

Розглядаючи переваги монотерапії кетаміном (який вводиться внутрішньовенно) гострих станів, у порівнянні із аналгезією, яка включає наркотичні анагетика, слід відмітити обмеженість наявних даних результатів декількох досліджень лікування педіатричного нейропатичного болю, травматичного болю у людей похилого віку, болю від опіків.

Проводилось вивчення ефективності порівняння результатів терапії післяопераційного болю при поєднанні застосування кетаміну (в дозах від 1 до 5 мг на 1 кг маси тіла болюсом внутрішньовенно) і наркотичного анагетика (морфін, фентаніл, гідроморфон або трамадол), представлених в двох недавніх мета-аналізах, показали перевагу в додаванні до терапії кетаміну до опіоїдів, як при купіруванні 24-годинного болю і післяопераційного відтермінованого больового синдрому і без ризиків частоти виникнення галюцинацій, так і в зменшенні потреби в опіоїдах, як мінімум до 96 годин без підвищення частоти розвитку затримки сечі, нудоти і шкірних проявів (свербіж шкіри).

Summary

Use of ketamine in surgery and intensive care

I. M. Yachnyk^{1,2}, N. P. Karpenko², O. V. Metlenko², R. V. Regotun³, E. L. Markin², E. A. Lysenko²

¹P. L. Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

³Medical Center of the State Emergency Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The article reviews the history of the discovery, pharmacological properties, and modern clinical use of ketamine in surgery and intensive care. The authors trace the evolution of the drug's use, emphasizing its uniqueness as a dissociative anesthetic and non-competitive NMDA receptor antagonist that provides analgesia without significant respiratory or cardiovascular depression. Clinical studies are highlighted that prove the effectiveness of using subanesthetic doses of ketamine, and meta-analyses are presented that confirm the benefits of combining ketamine with opioids in the postoperative period without a significant increase in the risk of side effects. It is noted that ketamine remains an important component of multimodal analgesia in surgical and intensive care practice, combining efficacy, safety, and broad therapeutic potential in adults and children.

Key words: ketamine, dissociative anesthesia, NMDA receptor, multimodal analgesia, opioid-induced hyperalgesia.

Висновки

Хоча минуло більше півстоліття після створення кетаміну, потреба в ньому зберігається. Його цінність і безпечність в хірургії, анестезіології та інтенсивній терапії болю продемонстровані на тисячах пацієнтах. У кетаміні є велика потреба в клінічній практиці, як у дорослих, так і в дітей. Він посідає значне місце в сучасному мультимодальному анагетичному арсеналі, тому, що успішно поєднується із іншими анестетиками в субанестетичних дозах для лікування періопераційного та постопераційного болю. Велика кількість досліджень дає впевненість у безпечності та ефективності його використання. Фармакологи та хіміки в пошуках нових шляхів та форм використання кетаміну. Дослідження продовжуються і це дає змогу поглянути на застосування кетаміну у різній категорії пацієнтів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Adams M. P. Single – and multiple – done pharmacokinetic and done – proportionality study of oxymorphone immediate – release tablets / M. P. Adams, H. Ahdich // *Drugs R.D.* – 2005. – Vol. 6. No. 2. – P. 91–99.
2. Arbutk D. Management of opioid tolerability and adverse effects / D. Arbutk // *J.Medicine.* – 2010. –Vol. 3, No. 1. – P. 1–10.
3. High done of buprenorphine in terminally ill patient with liver failure / A. Ciccozzi, Angeletti [et al.] // *J. Opioid Manag.* – 2012. – Vol. 8, No. 4. – P. 253–259.
4. Dean I. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype / I. Dean // *Medical Geneticl Summaries*, September 10, 2015.
5. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain / R. Riesma, C. Forbes [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, No. 10. – P. 2907–1930.
6. Davis M. P. Opioids for cancer pain. (2 edition) / M. P. Davis. – Oxford UK: Oxford University Press, 2009. – 487 p.
7. Current knowledge of buprenorphine and its unique pharmacological profile / Pergolizzi J., Aloisi A.M. [et al.] // *Pain Practicer.* – 2019. – Vol. 10, No. 5. – P. 428–450.
8. The effectiveness of low-dose ketamine in reducing postoperative pain after abdominal surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Gherghina V., Cindea I. [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2025, Vol. 42. – P. 35.
9. Campher M. The effect of adding intrathecal ketamine to spinal anaesthesia on postoperative pain in patients undergoing major colorectal surgical procedures / M. Campher, T. Kirkwood // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2025. – Vol. 42. – P. 63.
10. Das P. K. Effect of dexmedetomidine versus subanaesthetic ketamine infusions on postoperative cognitive function in patients undergoing major abdominal surgeries: a randomized controlled trial / P. K. Das, P. B. Rao // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2025. – Vol. 42. – P. 101.