

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КЕТАМИНА

Волков С.Г.¹, Верещагин Е.И.^{1,2}, Лебедева М.Н.¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, e-mail: vserg@ngs.ru;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

Известно, что действие кетамина, используемого в высоких дозах, связано с выраженными неблагоприятными эффектами, которые препятствуют его широкому использованию в анестезиологии и интенсивной терапии. Поэтому в настоящее время наблюдается интерес к использованию кетамина в субанестетических дозах. Цель исследования: представить современные научные сведения, связанные с аналгетическим потенциалом субанестетических доз кетамина. В обзоре 46 англо- и русскоязычных источников литературы за последние 10 лет представлены сведения, касающиеся использования кетамина для мультимодальной аналгезии и аналгоседации, лечения острой послеоперационной боли, лечения хронической боли. Поиск научных источников проводился с использованием баз данных Pubmed, Scopus, elibrary. В обзор включены данные метаанализов, систематических обзоров и оригинальных научных исследований. Показано, что аналгоседация на основе низких доз кетамина может рассматриваться как более безопасная и эффективная по сравнению с традиционно используемыми гипнотиками у пациентов, находящихся на ИВЛ. Освещены рекомендации по применению и побочные эффекты кетамина. Приведены сравнительные данные об эффективности применения субанестетических доз кетамина при анестезиологическом обеспечении операций с различной степенью травматичности. Показано, что использование субанестетических доз кетамина в периоперационном периоде и интенсивной терапии позволяет избежать негативных эффектов, которые препятствовали его широкому использованию в анестезиологии и интенсивной терапии, а также приведены перспективы использования кетамина для лечения острой и хронической боли различного происхождения. Вместе с тем отмечено, что многие методики использования субанестетических доз кетамина не имеют научных доказательств высокого уровня. Необходимы дальнейшие исследования для определения с позиций доказательной медицины влияния кетамина на контроль боли, уровень седации, потребление опиатов, возникновение нервно-психических нарушений, продолжительность ИВЛ и продолжительность пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: кетамин, аналгезия, седация, послеоперационная боль, хроническая боль.

MODERN VIEW ON THE ANALGETIC POTENTIAL OF KETAMINE. LITERATURE REVIEW

Volkov S.G.¹, Vereshchagin E.I.^{1,2}, Lebedeva M.N.¹

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsviyvan, Novosibirsk, e-mail: vserg@ngs.ru;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

It is known that the effect of ketamine used in high doses is associated with pronounced adverse effects that prevent its widespread use in anesthesiology and intensive care. Therefore, there is currently interest in the use of ketamine in subanesthetic doses. Objective of the study: to present the current scientific evidence related to the analgesic potential of subanesthetic doses of ketamine. A review of 46 English- and Russian-language literature sources over the past 10 years provides information on the use of ketamine for multimodal analgesia and analgosedation, treatment of acute postoperative pain, and treatment of chronic pain. The search for scientific sources was carried out using the PubMed, Scopus, elibrary. The review includes data from meta-analyzes, systematic reviews and original scientific studies. It has been shown that analgosedation based on low doses of ketamine can be considered as safer and more effective in comparison with traditionally used hypnotics in ventilated patients. Recommendations for use and side effects of ketamine are highlighted. Comparative data on the effectiveness of the use of subanesthetic doses of ketamine in the anesthetic support of surgeries with different injury rates are presented. It has been shown that the use of subanesthetic doses of ketamine in the perioperative period and in intensive care allows avoiding the negative effects that prevented its widespread use in anesthesiology and intensive care. Also, the prospects for using ketamine for the treatment of acute and chronic pain of various origins are discussed. At the same time, it was noted that many methods of using subanesthetic doses of ketamine are not supported by high-level scientific evidence. Further studies are needed to determine, from the standpoint of evidence-based medicine, the effect of ketamine on pain control, sedation levels, opiate consumption, occurrence

Изначально кетамин разрабатывался как анестетик, в течение последних десятилетий показано, что кетамин имеет большой потенциал в области медицины. Об этом говорит растущее количество научных публикаций, освещающих сложные молекулярные и нейрофизиологические механизмы фармакологического эффекта кетамина, связанные, в частности, с его анальгетическим потенциалом [1–3]. В настоящее время уже известным является факт, что кетамин в низких (субанестетических) дозах действует в основном как неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, которые играют важную роль в посредничестве возбуждающей нейротрансмиссии в нервной системе. В то же время кетамин связывается со многими другими участками периферической и центральной нервной системы: опиатными, холинергическими, пуринергическими рецепторами, рецепторами моноаминов и адренорецепторными системами [4–6]. Указанные механизмы действия определяют, в частности, анальгетический эффект кетамина [7, 8]. Именно вопросам применения кетамина для лечения боли посвящен представленный обзор литературы отечественных и зарубежных источников научной литературы.

Кетамин в мультимодальной анальгезии и аналгоседации

Большинство пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии – это пациенты с сильной болью, вызванной самыми разными причинами. В то же время тяжесть общего состояния пациентов часто определяет потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведении диагностических процедур и различных болезненных медицинских манипуляций. Основной задачей в указанных обстоятельствах является обеспечение адекватной седации пациентов. При этом адекватное обезболивание всегда должно предшествовать любому виду седации (уровень достоверности доказательств I, уровень убедительности рекомендаций A) [9]. В связи с этим аналгоседация (Analgesia-based sedation) на основе низких доз кетамина может рассматриваться как более безопасная и эффективная по сравнению с традиционно используемыми гипнотиками. Как сообщили T.L. Ahern с соавторами, протокол инфузии кетамина в низких дозах (15 мг кетамина внутривенно с последующей непрерывной инфузией кетамина со скоростью 20 мг/ч в течение 1 ч) обеспечивал значительное облегчение боли с отсутствием серьезных побочных эффектов у пациентов отделения неотложной помощи с сильной болью [10].

Авторы систематического обзора, включившего 46 научных источников, опубликованных до января 2016 г., заключают, что, несмотря на отсутствие доказательств высокого уровня, кетамин все чаще используется для аналгоседации тяжелообольным

пациентам из-за его уникального фармакологического профиля по сравнению с более традиционными агентами, применяемыми для аналгоседации у пациентов с сильной болью, находящихся в критическом состоянии на ИВЛ. В обзоре также отмечено, что кетамин не оказывает потенциальных побочных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов на желудочно-кишечный тракт и почки. Кетамин сохраняет защитные рефлекс глотки и гортани, снижает сопротивление дыхательных путей, увеличивает эластичность легких и с меньшей вероятностью вызывает угнетение дыхания. Кетамин является симпатомиметиком и облегчает адренергическую передачу, что может быть полезно для пациентов с гипотонией, которым требуется аналгоседация. В то же время использование кетамина для аналгоседации путем постепенного титрования дозы требует осуществления тщательного мониторинга нежелательных психотомиметических эффектов [11].

В обзорной статье, включившей 38 научных источников, приведены сведения о клинических преимуществах использования кетамина для лечения острой боли и седации у пациентов, находящихся на ИВЛ. Описываются фармакологические свойства кетамина, стратегии дозирования, рекомендации по применению и побочные эффекты кетамина. Авторы обзорной статьи отмечают, что ни в одном рандомизированном исследовании не сравнивали кетамин с традиционными способами седации и обезболивания у пациентов в критическом состоянии. Вместе с тем анализ научной информации позволил им заключить, что эффекты кетамина во многом зависят от дозы: дозы, превышающие 1 мг/кг, сопровождаются седативным эффектом, который может создать диссоциативное состояние; дозы от 0,1 до 0,3 мг/кг вызывают менее выраженное воздействие на центральную нервную систему и обеспечивают большую анальгезию. Кетамин оказывает обезболивающее и седативное действие, не вызывая гипотонии или угнетения дыхания и, таким образом, хорошо подходит для пациентов с респираторной и гемодинамической нестабильностью. Для лечения острой боли все более распространенными становятся короткие (10–15-минутные) инфузии кетамина в дозе 0,3 мг/кг. Для седативного эффекта, как сообщается, эффективны субанестетические дозы от 0,03 до 0,24 мг/кг/ч (0,5–4 мкг/кг/мин). У пациентов с травмами, которым требовалась ИВЛ, применение кетамина способствовало снижению количества сопутствующих седативных и анальгетических средств. При использовании кетамина в качестве монотерапии необходимы более высокие дозы. Инфузии кетамина обычно хорошо переносятся и оказывают минимальное влияние на респираторный драйв, что является привлекательным для снятия боли и седативного эффекта у пациентов в отделении интенсивной терапии. Однако необходимы дополнительные исследования для определения влияния кетамина на контроль боли, уровень седации, потребление опиатов и исходы пациентов, включая возникновение делирия, продолжительность ИВЛ и продолжительность пребывания в отделении

интенсивной терапии [12].

Есть сообщения, что дополнительная непрерывная инфузия кетамина способствовала уменьшению дозы обезболивающих и седативных препаратов у пациентов с ИВЛ, при этом сокращались время, проведенное в пределах целевого диапазона седации, продолжительность вентиляции и частота развития делирия [13, 14].

Сведения о том, что непрерывная инфузия кетамина для дополнительного легкого седативного эффекта хорошо переносилась в когорте тяжелобольных взрослых с приемлемым профилем безопасности, сообщают и другие авторы, отмечая при этом, что требуются дальнейшие проспективные исследования [15, 16].

Ben-Paul Umupna с соавторами показали, что среди пациентов отделений интенсивной терапии, получавших длительную ИВЛ, аналгоседация на основе кетамина имела аналогичную частоту нежелательных явлений, как и в случаях использования более распространенных седативных средств, таких как пропофол и бензодиазепины. Авторы исследования отметили, что применение кетамина остается перспективной альтернативой для непрерывной седации пациентов, поскольку он недорог и широко доступен, однако его безопасность все еще мало проанализирована [17]. Есть сообщения, что добавление кетамина при использовании режима множественной лекарственной седации у педиатрических пациентов, находящихся на ИВЛ, было эффективным без побочных эффектов [18]. Другие исследования показали потенциальную безопасность и эффективность применения кетамина с целью снижения потребления анальгетиков и вазопрессоров у пациентов, не восприимчивых к другим методам лечения [19, 20, 21].

Кетамин в лечении послеоперационной боли

Купирование стойкой интенсивной послеоперационной боли является обычной, но сложной задачей после большинства хирургических операций. Плохо купируемая послеоперационная боль может увеличивать риск побочных эффектов, задержать выздоровление и привести к неспособности пациента участвовать в программах реабилитации [22–24]. Также неадекватное послеоперационное обезболивание является основным фактором риска, связанным с хронической послеоперационной болью [4].

В последнее время получил признание анальгетический эффект кетамина при использовании субанестетических доз препарата как компонента мультимодальной анальгезии.

В метаанализе, включившем 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивались эффективность и безопасность внутривенного введения S-кетамина в качестве адьюванта к общей анестезии по сравнению с плацебо у пациентов в различных областях хирургии. Все исследования имели статистически схожие исходные характеристики. Было

описано много способов использования S-кетамин. В восьми исследованиях использовались как болюсные введения кетамин, так и непрерывное инфузионное введение, в двух – введения препарата были только болюсными, в двух – применялась только инфузия кетамин. В семи исследованиях S-кетамин использовался только во время операции, а в пяти – во время и после операции. Дозы болюсов составляли от 0,075 до 0,5 мг/кг, а дозы инфузий – от 1,25 до 10 мкг/кг/мин. Наблюдалось значительное улучшение показателей боли в покое через 4, 12 и 24 ч при приеме S-кетамин по сравнению с плацебо: через 4 и 12 ч получена значимая разница между группами ($p < 0,00001$; $p = 0,02$ соответственно). Однако через 48 ч статистически значимой разницы не получено. Показатели двигательной боли существенно не различались между двумя группами в каждый момент времени. Через 4 и 12 ч после операции потребление морфина было значимо снижено в группе S-кетамин ($p < 0,00001$; $p = 0,003$). Не было получено статистически значимых различий в использовании морфина через 24 и 48 ч между двумя группами. Риск тошноты и психотомиметические побочные эффекты не показали значительного увеличения в группе S-кетамин. Выполненный метаанализ продемонстрировал, что внутривенное введение S-кетамин эффективно для облегчения обезболивания в течение короткого периода времени после операции без увеличения частоты нежелательных психотомиметических явлений [25].

В метаанализе, включившем 20 РКИ, сравнивали низкие дозы кетамин и плацебо при проведении плановых и экстренных травматолого-ортопедических операций с различной степенью травматичности, таких как: эндопротезирование крупных суставов, вертебрологические вмешательства, операции на плечевой кости, артроскопическая реконструкция, операции при ортопедической онкологии и травмах различной локализации. Пациенты получали кетамин до или во время операции в низких дозах в форме внутривенного болюсного введения (0,1–0,5 мг/кг), путем непрерывного инфузионного введения (1–10 мкг/кг/мин), либо использовалась их комбинация. Включенные в метаанализ РКИ показали, что кетамин значимо снижал общее использование опиоидов и выраженность боли по ВАШ через 24 и 48 ч после операций, а также значимо увеличивал время до введения первой дозы опиоидов. При этом наиболее заметные эффекты наблюдались при операциях тотального эндопротезирования крупных суставов, тогда как результаты при операциях на позвоночнике были менее убедительны. Проведенный метаанализ позволил заключить, что низкие дозы кетамин являются эффективным адьювантом, снижающим боль и потребность в опиоидах при травматичных ортопедических операциях, особенно в первые 24 ч. Данные по частоте возникновения тошноты/рвоты и галлюцинаций были неоднозначными, а результаты по оценке хронической боли – неубедительными. Как отмечают авторы, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на эффективности применения кетамин при

артроскопических вмешательствах и изучении частоты возникновения хронической боли. Отмечено также, что новые тенденции в ортопедической хирургии, в частности реализация концепция ранней реабилитации после операции (ERAS), включают быструю активизацию пациентов. При более низких потребностях в опиоидах и более низком восприятии боли эта цель может быть достигнута с большей эффективностью [26]. Однако действие низких доз кетамина как части «мультимодальной опиоидной анальгезии» во многих протоколах ERAS специально не изучалось, имеются лишь единичные сведения [27].

В 2020 г. коллективом отечественных авторов опубликованы данные систематического обзора по оценке клинических эффектов низких доз кетамина (в диапазоне 0,15–0,5 мг/кг) в акушерской практике. Анализ данных РКИ показал, что внутривенное введение низких доз кетамина в периоперационном периоде при операциях кесарева сечения, выполняемого в условиях спинальной анестезии, способно снижать интенсивность боли и потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде. Анализ РКИ показал также, что использование низких доз кетамина способствовало уменьшению выраженности озноба, постпункционной головной боли и послеродовой депрессии. Вместе с тем авторы систематического обзора отмечают, что малое количество и высокая гетерогенность вошедших в обзор РКИ не позволяют сделать однозначные выводы и определяют потребность в дальнейших исследованиях [28].

Сведения о том, что кетамин усиливает послеоперационную анальгезию после кесарева сечения, выполненного под спинальной анестезией, были сообщены и в ранее проведенном метаанализе. При этом отмечено, что имеется недостаточно данных о некоторых побочных эффектах у матери, а также о благополучии новорожденных, что определяет потребность в дальнейших исследованиях [29].

Как видно из научных сведений, представленных выше, эффективность и безопасность внутривенного введения кетамина в качестве адьюванта к общей анестезии уже достаточно освещены. В связи с этим интересными являются результаты, свидетельствующие об эффективном использовании кетамина для лечения острой боли и за пределами операционной, в частности в отделениях неотложной помощи. Так, результаты проспективного нерандомизированного исследования показали, что протокол инфузии низких доз кетамина (15 мг кетамина внутривенно с последующей непрерывной инфузией кетамина со скоростью 20 мг/ч в течение 1 ч) обеспечил значительное облегчение боли при сохранении стабильных показателей жизненно важных функций с удовлетворенностью пациентов и отсутствием серьезных побочных эффектов [10]. О том, что периоперационное использование антагонистов NMDA-рецепторов может предотвратить увеличение потребления анальгетиков, уменьшить интенсивность послеоперационной боли и улучшить

удовлетворенность пациентов, сообщено и в других научных работах [30, 31, 32]. Вместе с тем использование мультимодальных схем анальгезии с целью оптимизации послеоперационного обезболивания должно быть адаптировано к конкретному индивидууму и хирургической процедуре [33, 34].

Есть сведения, свидетельствующие об эффективности использования субанестетических доз кетамина в сочетании с опиоидами в устройствах для обезболивания, контролируемых пациентом, в частности у лиц, злоупотребляющих опиумом, в отношении интенсивности боли, совокупного потребления морфина, послеоперационной тошноты и рвоты, а также об отсутствии значительного влияния на увеличение частоты галлюцинаций [27, 35, 36]. Однако, прежде чем можно будет сделать окончательные выводы о роли кетамина в предотвращении послеоперационной боли, необходимы дополнительные исследования [8].

Кетамин в лечении хронической боли

В 2018 г. были опубликованы данные систематического обзора, охватившего 58 РКИ, целью которого было изучение эффективности восьми фармакологических антагонистов NMDA-рецепторов при лечении хронической нейропатической боли. Систематический обзор показал, что 15 исследований продемонстрировали некоторую эффективность кетамина в лечении хронической боли [37]. Ранее были опубликованы результаты систематического обзора по изучаемой проблеме, включившего 21 РКИ, из которых 19 имели доказательства уровня 1, что кетамин, как и другие внутривенные анальгетики (лидокаин, морфин), превосходит плацебо в лечении нейропатической боли после травмы СМ [38].

В настоящее время существует некоторая неопределенность в отношении оптимального фармакологического лечения фантомной боли в конечностях. Есть сведения, что внутривенное введение кетамина демонстрирует благоприятную краткосрочную анальгетическую эффективность по сравнению с плацебо при лечении фантомной боли [39]. Однако выводы систематического обзора по фармакологическому лечению фантомной боли свидетельствуют, что в настоящее время существуют лишь доказательства уровня 2 эффективности использования внутривенного введения кетамина для краткосрочного периоперационного лечения фантомной боли в конечностях [40].

Вместе с тем в настоящее время растет количество данных в поддержку использования кетамина для лечения нейропатической боли, особенно при комплексном региональном болевом синдроме (КРБС), характеризующемся гиперфункцией регионарной симпатической нервной системы. В 2018 г. опубликованы данные метааналитического исследования, направленного на изучение эффективности кетамина именно в лечении КРБС, на который приходится примерно 1,2% взрослого населения с хронической болью. Результаты метаанализа показали, что инфузия кетамина может обеспечить клинически эффективное

облегчение боли в краткосрочной перспективе – менее чем на 3 месяца. В то же время авторы отмечают, что из-за высокой гетерогенности включенных в метаанализ исследований и систематической ошибки публикаций для подтверждения этого вывода необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования. Кроме того, требуются исследования, чтобы доказать долгосрочную эффективность инфузии кетамина при лечении КРБС [41].

Аналогичного мнения придерживаются и авторы другого исследования, которые отмечают, что, несмотря на то, что для лечения КРБС было изучено множество методов лечения, антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, по-прежнему вызывают значительный интерес из-за их потенциальной способности изменять центральную сенсбилизацию, наблюдаемую при состояниях хронической боли [42].

Перспективным представляется использование кетамина для лечения хронической боли различного происхождения в различных трансдермальных основах. Однако сведений, оценивающих терапевтическую ценность или безопасность местных концентраций кетамина, явно недостаточно [43, 44].

Данные выполненного метаанализа свидетельствуют, что в последние десятилетия растет число пациентов, у которых диагностируется та или иная форма хронической боли. При этом лишь у 30–40% пациентов наблюдается адекватное обезболивание. Это обстоятельство побудило анестезиологов и врачей других специальностей начать использовать для лечения резистентных к терапии хронических болей анальгетический эффект кетамина в субанестетических дозах, особенно в тех случаях, когда имеется нейропатический компонент боли. В ряде исследований показано, что краткосрочная инфузия кетамина действительно связана с облегчением хронической боли. Однако в исследованиях, включенных в метаанализ, показаны и зарегистрированные в процессе лечения побочные эффекты: психоделические симптомы, тошнота/рвота, сонливость, сердечно-сосудистая стимуляция, гепатотоксичность. Авторы метаанализа заключают, что требуются дальнейшие исследования, чтобы оценить, перевешивают ли преимущества использования кетамина существующие риски. И, пока не будут получены доказательства высокого уровня, введение кетамина должно быть ограничено пациентам с устойчивой к терапии тяжелой невропатической болью [45].

Использование кетамина для лечения хронической боли рекомендовано некоторыми международными протоколами, но уровень доказательств варьируется в зависимости от состояния и диапазона доз. Большинство исследователей едины во мнении, что необходимы проспективные рандомизированные исследования, чтобы установить эффективность и безопасность кетамина и определить его долгосрочный эффект при лечении хронической боли [46].

Заключение. Таким образом, имеющиеся научные данные в совокупности показывают благоприятную анальгетическую эффективность использования субанестетических доз кетамина как компонента мультимодальной анальгезии и аналгоседации при лечении боли различного происхождения. Вместе с тем многие методики использования субанестетических доз кетамина не имеют научных доказательств высокого уровня. Необходимы дальнейшие исследования для определения с позиций доказательной медицины влияния кетамина на контроль боли, уровень седации, потребление опиатов, возникновение нервно-психических и других нарушений, продолжительность ИВЛ и продолжительность пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Список литературы

1. Peltoniemi M.A., Hagelberg N.M., Olkkola K.T., Saari T.I. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016. vol. 55. no. 9. P. 1059-77. DOI: 10.1007/s40262-016-0383-6.
2. Gao M., Rejaei D., Liu H. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2016. vol. 37. no. 7. P. 865-72. DOI: 10.1038/aps.2016.5.
3. Petrenko A.B., Yamakura T., Sakimura K., Baba H. Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: are we there yet? *Eur. J. Pharmacol.* 2014. vol. 15. no. 723. P. 29-37. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.11.039.
4. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс // *Анестезиология и реаниматология.* 2013. № 3. С. 63-69.
5. Li L., Vlisides P.E. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2016. no. 10. P. 612. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00612.
6. Persson J. Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther.* 2013. vol. 19. no. 6. P. 396-402. DOI: 10.1111/cns.12111.
7. Mion G., Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013. vol. 19. no. 6. P. 370-80. DOI: 10.1111/cns.12099.
8. Kreutzwiser D., Tawfic Q.A. Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. 2019. doi: 10.1007/s40263-019-00618-2.
9. Потиевская В.И., Заболотских И.Б., Гридчик И.Е., Грицан А.И., Еременко А.А., Козлов И.А., Лебединский К.М., Левит А.Л., Мазурок В.А., Молчанов И.В., Николаенко Э.М. Седация

пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 5. С. 7–22. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200517.

10. Ahern T.L., Herring A.A., Miller S., Frazee B.W. Low-Dose Ketamine Infusion for Emergency Department Patients with Severe Pain. *Pain Medicine*. 2015. vol. 16. no. 7. P. 1402-1409. DOI: 10.1111/pme.12705.

11. Erstad B.L., Patanwala A.E. Ketamine for analgosedation in critically ill patients. *J. Crit Care*. 2016. no. 35. P. 145-9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.05.016.

12. Brown K., Tucker C. Ketamine for Acute Pain Management and Sedation. *Crit Care Nurse*. 2020. vol. 40. no. 5. P. e26-e32. DOI: 10.4037/ccn2020419.

13. Garber P.M., Droege C.A., Carter K.E., Harger N.J., Mueller E.W. Continuous Infusion Ketamine for Adjunctive Analgosedation in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy*. 2019. vol. 39. no. 3. P. 288-296. DOI: 10.1002/phar.2223.

14. Shurtleff V., Radosevich J.J., Patanwala A.E. Comparison of Ketamine- Versus Nonketamine-Based Sedation on Delirium and Coma in the Intensive Care Unit. *J. Intensive Care Med*. 2020. vol. 35. no. 6. P. 536-541. DOI: 10.1177/0885066618767619.

15. Pruskowski K.A., Harbourt K., Pajoumand M., Chui S-H.J., Reynolds H.N. Impact of Ketamine Use on Adjunctive Analgesic and Sedative Medications in Critically Ill Trauma Patients. *Pharmacotherapy*. 2017. vol. 37. no. 12. P. 1537-1544. DOI: 10.1002/phar.2042.

16. Groetzinger L.M., Rivosecchi R.M., Bain W., Bahr M., Chin K., McVerry B.J., Barbash Ian. Ketamine Infusion for Adjunct Sedation in Mechanically Ventilated Adults. *Pharmacotherapy*. 2018. vol. 38. no. 2. P. 181-188. DOI: 10.1002/phar.2065.

17. Umunna B-P., Tekwani K., Barounis D., Kettaneh N., Kulstad E. Ketamine for continuous sedation of mechanically ventilated patients. *J. Emerg Trauma Shock*. 2015. vol. 8. no. 1. P. 11-5. DOI: 10.4103/0974-2700.145414.

18. Heiberger A.L., Ngorsuraches S., Olgun G., Luze L., Leimbach C., Madison H., Lakhani S.A. Safety and Utility of Continuous Ketamine Infusion for Sedation in Mechanically Ventilated Pediatric Patients. *J. Pediatr Pharmacol Ther*. Nov-Dec 2018. vol. 23. no. 6. P. 447-454. DOI: 10.5863/1551-6776-23.6.447.

19. Urban M.K., Ya Deau J.T., Wukovits B., Lipnitsky J.Y. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J*. 2008. Vol. 4. no. 1. P. 62-5. DOI: 10.1007/s11420-007-9069-9.

20. Patanwala A.E., Martin J.R., Erstad B.L. Ketamine for Analgosedation in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *J. Intensive Care Med*. 2017. vol. 32. no. 6. P. 387-395. DOI: 10.1177/0885066615620592.

21. Wieruszewski P.M., Leung J.G., Nelson S. Ketamine Use in the Intensive Care Unit. *AACN Adv Crit Care*. 2018. vol. 29. no. 2. P. 101-106. DOI: 10.4037/aacnacc2018448.
22. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J. Anaesthesiol*. 2016. vol. 33. no. 3. P. 160-71. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000366.
23. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., Bickler S., Brennan T., Carter T., Cassidy C.L., Chittenden E.H., Degenhardt E., Griffith S., Manworren R., McCarberg B., Montgomery R., Murphy J., Perkal M.F., Suresh S., Sluka K., Strassels S., Thirlby R., Viscusi E., Walco G.A., Warner L., Weisman S.J., Wu C.L. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and administrative Council. *J. Pain*. 2016. vol. 17. no. 2. P. 131-57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
24. Schwenk E.S., Viscusi E.R., Buvanendran A., Hurley R.W., Wasan A.D., Narouze S, Bhatia A., Davis F. N., Hooten W.M., Cohen S.P. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018. vol. 43. no. 5. P. 456-66. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000806.
25. Wang X., Lin C., Lan L., Liu J. Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin Anesth*. 2021. no. 68. P. 110071. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110071.
26. Riddell J.M., Trummel J.M., Onakpoya I.J. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J. Anaesth*. 2019. Vol. 123. no. 3. P. 325-334. DOI: 10.1016/j.bja.2019.05.043.
27. Warren J.A., Stoddard C., Hunter A.L., Horton A.J., Atwood C., Ewing J.A., Pusker S., Cancellaro V.A., Walker K.B., Cobb W.S., Carbonell A.M., Morgan R.R. Effect of Multimodal Analgesia on Opioid Use After Open Ventral Hernia Repair. *J. Gastrointest Surg*. 2017. vol. 21. no. 10. P. 1692-1699. DOI: 10.1007/s11605-017-3529-4.
28. Шиндяпина Н.В., Шифман Е.М., Маршалов Д.В., Кулигин А.В. Клинические эффекты низких доз кетамина в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения (метаанализ) // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 2. С. 19-35. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102119.
29. Heesen M., Böhmer J., Brinck E.C., Kontinen V.K., Klöhr S., Rossaint R., Straube S. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015. vol. 59. no. 4. P. 414-26. DOI: 10.1111/aas.12468.

30. Tawfic Q.A. A review of the use of ketamine in pain management. *J. Opioid Manag.* 2013. vol. 9. no. 5. P. 379-88. DOI: 10.5055/jom.2013.0180.
31. Wu L., Huang X., Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *J. Clin Anesth.* 2015. vol. 27. no. 4. P. 311-24. DOI: 10.1016/j.jclinane.2015.03.020.
32. Radvansky B.M., Shah K., Parikh A., Sifonios A.N., Le V., Eloy J.D. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int.* 2015. vol. 2015. P. 1-10. DOI: 10.1155/2015/749837.
33. Brinck E.C., Tiippana E., Heesen M., Bell R.F., Straube S., Moore R.A., Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. vol. 12. no. 12. P. DOI: 10.1002/14651858.
34. Motov S., Rosenbaum S., Vilke G.M., Nakajima Y. Is There a Role for Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Administered as an Adjunct to Opioids or as a Single Agent for Acute Pain Management in the Emergency Department? *J. Emerg Med Actions.* 2016. vol. 51. no. 6. P. 752-757. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.07.087.
35. Assouline B., Tramèr M.R., Kreienbühl L., Elia N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain.* 2016. vol. 157. no. 12. P. 2854-2864. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000705.
36. Dahi-Taleghani M., Fazli B., Ghasemi M., Vosoughian M., Dabbagh A. Effect of intravenous patient controlled ketamine analgesia on postoperative pain in opium abusers. *Anesth Pain Med.* 2014. vol. 4. no. 1. P. e14129. DOI: 10.5812/aapm.14129.
37. Aiyer R., Mehta N., Gungor S., Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J. Pain.* 2018. vol. 34. no. 5. P. 450-467. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000547.
38. Teasell R.W., Mehta S., Aubut J.A., Foulon B., Wolfe D.L., Hsieh J.T., Townson A.F., Short C. Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010. vol. 91. no. 5. P. 816-31. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.01.022.
39. Alviar M.J. Hale T., Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. vol. 10. no. 10. P. CD006380. DOI: 10.1002/14651858.
40. McCormick Z., Chang-Chien G., Marshall B., Huang M., Harden R.N. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med.* 2014. vol. 15. no. 2. P. 292-305. DOI: 10.1111/pme.12283.

41. Zhao J., Wang Y., Wang D. The Effect of Ketamine Infusion in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: a Systemic Review and Meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep.* 2018. vol. 22. no. 2. P. 12. DOI: 10.1007/s11916-018-0664-x.
42. Azari P., Lindsay D.R., Briones D., Clarke C., Buchheit T., Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS Drugs.* 2012. vol. 26. no. 3. P. 215-28. DOI: 10.2165/11595200-000000000-00000.
43. Kopsky D.J., Keppel Hesselink J.M., Bhaskar A., Hariton G., Romanenko V., Casale R. Analgesic effects of topical ketamine. *Minerva Anesthesiol.* 2015. vol. 81. no. 4. P. 440-449.
44. Rabi J., Minori J., Abad H., Lee R., Gittler M. Topical ketamine 10% for neuropathic pain in spinal cord injury patients: an openlabel trial. *Int. J. Pharm Compd.* 2016. vol. 20. no. 6. P. 517-20.
45. Niesters M., Martini C., Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. vol. 77. no. 2. P. 357-67. DOI: 10.1111/bcp.12094.
46. Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018. vol. 43. no. 5. P. 521-546. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000808.