

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ КЕТАМИНОМ

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

Кетамин широко используется в качестве средства для анестезии. Уникальный механизм действия, безопасность и эффективность сделали кетамин препаратом выбора для обезболивания при развитии критических состояний во всем мире. Вместе с тем недавние исследования выявили несколько новых эффектов его действия, в том числе нейропротекцию. Ежегодно число публикаций, связанных с изучением неанестезирующих свойств кетамина, увеличивается. Цель исследования – представить современные научные сведения о механизмах нейропротективного эффекта кетамина. Поиск научных источников, связанных с освещением нейропротективного эффекта кетамина, проведен с помощью нескольких библиографических баз данных – PubMed, GoogleScholar, Scopus, e-Library. В обзоре освещены сложные нейрофизиологические механизмы действия и клинические эффекты применения кетамина, связанные с его нейропротективным потенциалом. Результаты проанализированных экспериментальных и клинических исследований показали, что кетамин в субанестетических дозах обладает противовоспалительными свойствами, способен уменьшать очаговую ишемию и объемы некроза ткани мозга, а также хроническую церебральную гипоперфузию. В ряде исследований продемонстрировано, что кетамин не увеличивал внутричерепное давление при седации на фоне нормокапнической ИВЛ и не увеличивал частоту развития послеоперационного делирия в кардиохирургии. Следовательно, кетамин можно рассматривать как потенциальный препарат для оптимизации аналгезии и седации при ведении пациентов, нуждающихся в нейропротекции. Вместе с тем нейропротективные эффекты кетамина в значительной степени зависят от использования более низких доз препарата, тогда как более высокие дозы могут привести к индуцированной кетаминотоксичности. Учитывая дискуссионный характер многих выдвигаемых научных положений с классом доказательств 2, прежде чем препарат может быть официально рекомендован для рутинного клинического применения в качестве нейропротективного средства, требуются дальнейшие исследования с целью выявления как потенциальных ограничений использования кетамина, так и подтверждения его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: кетамин, анестезия, нейропротективный эффект, черепно-мозговая травма, кардиохирургия, послеоперационный делирий.

NEUROPROTECTION BY KETAMINE

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

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

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

Ketamine is widely used as an anesthetic agent. The unique mechanism of action, safety and efficacy have made ketamine the drug of choice for pain relief upon the development of critical conditions worldwide. However, recent studies have revealed several new effects of ketamine including neuroprotection. The number of publications related to the research of non-anesthetic properties of ketamine is increasing every year. Objective of the study: to present modern scientific information about the mechanisms of the neuroprotective effect of ketamine. The search for scientific sources related to the coverage of the neuroprotective effect of ketamine was carried out using several bibliographic databases - PubMed, GoogleScholar, Scopus and e-Library. The review highlights the complex neurophysiological mechanisms of action and clinical effects of ketamine application associated with its neuroprotective potential. The results of the analyzed experimental and clinical studies showed that ketamine in subanesthetic doses has anti-inflammatory properties, it can reduce focal ischemia and brain tissue necrosis as well as chronic cerebral hypoperfusion. A number of studies have demonstrated that ketamine does not increase intracranial pressure during sedation upon normocapnic ventilation and does not increase the incidence of postoperative delirium in cardiac surgery. Therefore, ketamine can be considered as a potential drug for optimizing analgesia and sedation in patients requiring neuroprotection. However, the neuroprotective effects of ketamine largely depend on the use of lower doses of the drug, while higher doses may lead to ketamine-induced toxicity. Given the debatable nature of many of the scientific propositions on the matter with the quality of evidence of Level II, further research is required both to identify potential limitation of ketamine use and to confirm its

efficacy and safety before the drug can be officially recommended for routine clinical use as a neuroprotective agent.

Keywords: ketamine, anesthesia, neuroprotective effect, traumatic brain injury, cardiac surgery. postoperative delirium.

Кетамин, являясь энантиомерным жирорастворимым производным фенциклидина, используется в качестве анестетика более 65 лет. Основной механизм фармакологического воздействия кетамина заключается в блокаде рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) ионных каналов, участвующих в возбуждающей глутаматергической нейротрансмиссии. Как неселективный антагонист NMDA-рецептора кетамин имеет одинаковое сродство к разным типам рецепторов NMDA, которые представляют собой подгруппу инотропных рецепторов глутамата, вместе с AMPA и каинитом.

Хотя кетамин проявляет свои наиболее выраженные эффекты через блокаду NMDA-рецепторов, было выявлено его воздействие на многие другие мишени, включая дофаминергические, серотонинергические, адренергические, опиоидергические, холинергические, и сигма-рецепторы [1, 2]. Кетамин также действует на транспортеры обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина (SERT, NET и DAT соответственно) и различные ионные каналы, такие как потенциалзависимые натриевые каналы (VGSC) и активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотид-управляемые каналы (каналы HCN) [3]. Указанные механизмы действия кетамина определяют широкий спектр фармакологических эффектов, в том числе диссоциацию, обезболивание, седацию, каталепсию и бронходилатацию. В обзорных статьях, опубликованных в 2021 г., ярко представлена роль кетамина для лечения острой боли [4, 5]. Вместе с тем недавние исследования выявили несколько новых эффектов его действия, в том числе нейропротекцию [6, 7].

Нейропротективные эффекты кетамина

В настоящее время интенсивная терапия критических состояний, связанных с гипоксическим повреждением головного мозга, предполагает использование фармакологической нейропротекции с целью прерывания каскада сложных патологических процессов, способствующих необратимому повреждению нервной ткани [8].

Считается, что первичная нейропротекция обеспечивает прерывание быстрых механизмов некротической гибели нейронов – устранение эксайтотоксичности за счет снижения активности эрготропных систем мозга – NMDA-, AMPA-трансмиссивных – и торможение кальциевых трансмембранных токов. Вторичная нейропротекция направлена на торможение отсроченных механизмов гибели нейронов и уменьшение выраженности отдаленных последствий ишемии – ограничение активности iNOS и торможение нитрозирующего и оксидативного стресса, блокаду провоспалительных цитокинов,

активацию компенсаторных митохондриально-цитозольных шунтов энергии и защиту митохондрий, модуляцию экспрессии белков (HSP 70, HIF-1) и прерывание каскадных реакций нейроапоптоза [9].

Эффекты NMDA-рецепторов рассматривают как источник триггерной эксайтотоксичности. В развитии эксайтотоксического повреждения ткани головного мозга именно активация extrasинаптических NMDA-рецепторов становится ключевым фактором инициации программы гибели клеток мозга – деструкции дендритов, набухания нейронов, снижения потенциала митохондриальных мембран [10].

При активации extrasинаптических NMDA-рецепторов в условиях гипоксии/ишемии происходят выключение белка CREB и блокада экспрессии ростового фактора BDNF, что приводит к крайнему замедлению процессов нейропластичности и нейрорегенерации. При этом сохраняются активный инфлюкс Ca^{++} , снижение мембранного потенциала митохондрий с последующей активацией процессов клеточной смерти [11].

При острой ишемии/реперфузии тканей головного мозга повышается активность NMDA-рецепторов extrasинаптической локализации, инициирующих комплекс геномного пула апоптотических ядерных факторов. Это, в свою очередь, ведет к блокированию активности антиапоптотических факторов, экспрессии нейротрофинов, что в условиях прогрессирующего анаэробного метаболизма запускает программу гибели клеток. При ишемии/реперфузии ткани головного мозга благодаря активности NMDA-рецепторов синаптической локализации ингибируется комплекс геномного пула апоптотического ядерного фактора, что, в свою очередь, ведет к созданию условий для ингибирования запуска апоптотической программы и активации или поддержания процессов клеточной выживаемости [11].

Ингибируя NMDA-рецепторы, кетамин уменьшает эксайтотоксичность глутамата, предотвращая возбуждающее воздействие аминокислот, и это снижение было доказано с помощью магнитно-резонансной томографии со спектроскопическими исследованиями (значительное снижение содержания глутамата и глутамина/креатина в белом веществе лобных долей) [12, 13]. Высказано предположение, что эксайтотоксичность, определяемую как чрезмерную стимуляцию нейронов и вызывающую повреждение нейронов, следует рассматривать как основной процесс, лежащий в основе нескольких типов патологии центральной нервной системы [12]. Кроме того, кетамин снижает гибель и повреждение нейронов из-за блокады проникновения кальция в уязвимые незрелые нейроны [13].

Активация NMDA-рецепторов, как полагают, также вызывает потерю митохондриального мембранного потенциала и апоптоз в связи с отключением белка, связывающего цАМФ, что можно предотвратить ингибированием кетамином NMDA-

рецепторов [12]. Имеются сведения, что кетамин защищает ткань мозга при ишемическом повреждении за счет уменьшения отека клеток и сохранения клеточной энергии после травмы, одновременно повышая жизнеспособность нейронов и сохраняя клеточную морфологию [14].

Предполагается, что ингибирование дефосфорилирования белка CREB (транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию нейротрофина, мозгового нейротрофического фактора и нейропептидов) в зоне инфаркта мозга кетамином в субанестетических дозах ответственно за уменьшение объема инфаркта, степени отека и неврологического дефицита [15]. Исследования показали, что кетамин способен уменьшать очаговую ишемию и геморрагические объемы некроза мозговой ткани, а также хроническую церебральную гипоперфузию и, следовательно, может быть использован с целью нейропротекции после множественных повреждений нервной системы [6, 7].

Результаты экспериментальных исследований на животных, перенесших неполную церебральную ишемию, были улучшены с приемом кетамина, эффект которого, как считается, связан со снижением уровня катехоламинов в плазме [7]. Кроме того, кетамин вызывает увеличение кровотока (как регионарного, так и глобального) за счет снижения сопротивления в сосудах головного мозга [6]. Исследования показали, что кетамин также подавляет распространение нейрональной и глиальной деполяризации, вызывающей депрессию активности нейронов. Такие медленные изменения потенциала мембран нейронов и глиальных клеток совместно с ранее существовавшими ишемическими повреждениями могут вызывать или увеличивать ущерб, и, следовательно, их предотвращение может улучшить исходы при ЧМТ, субарахноидальном кровоизлиянии, инсультах [12, 16]. В частности, при ЧМТ, которая включает усиление воспаления, аутофагию, отек и ишемию мозговой ткани, кетамин способен производить несколько полезных эффектов. Так, в экспериментальных моделях на животных было показано, что применение кетамина в субанестетических дозах предотвращало высвобождение IL-6 и TNF- α , увеличивало число и длину дендритов, их разветвленность и количество дендритных шипиков и активировало сигнальный путь mTOR для подавления продукции аутофагических белков (LC3, Beclin-1) [17].

Еще одним фармакологическим действием кетамина является его противовоспалительный эффект, заключающийся в ингибировании амфотерина (HMGB1) – цитокинового медиатора, участвующего в воспалительных реакциях и являющегося основным типом белков, ассоциированных с повреждением тканей и сигнализирующих хозяину об имеющемся повреждении. HMGB1 инициирует высвобождение провоспалительных цитокинов в эндотелиальных клетках, а также адгезию/трансмиграцию лейкоцитов. Повышенные уровни HMGB1 предсказывают отрицательный прогноз при субарахноидальном аневризматическом кровоизлиянии и усиление нейровоспаления в моделях

субарахноидального аневризматического кровоизлияния [18]. Недавно было показано, что кетамин обладал заметным ингибирующим действием на HMGB1-индуцированную активацию эндотелиальных клеток и предотвращал активацию HMGB1 после введения эндотоксина. По существу, кетамин блокировал и транслокацию HMGB1 из ядра в цитозоль, и синтез мРНК HMGB1. В итоге кетамин достоверно влиял как на выраженность органной дисфункции, так и на выживаемость [19, 20].

Кроме экспериментальных, были проведены и клинические исследования эффективности применения кетамина при ЧМТ. В одном из исследований введение кетамина (при средней дозе 200 мг) у 115 пациентов с травмами головного мозга снижало частоту массивной нейрональной и глиальной деполяризации, распространяющейся по поврежденной коре головного мозга [16]. В другом исследовании, включившем 66 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, инфузия (S)-кетамин (средняя доза $2,8 \pm 1,4$ мг/кг/час) вызвала значительное снижение частоты распространения деполяризации [21]. Аналогичный эффект кетамина при повреждении спинного мозга был показан в эксперименте на животных моделях [22, 23].

Сочетание нейротоксического и нейропротективного эффектов кетамина создает интересное сочетание. Эти эффекты, по-видимому, варьируются в зависимости не только от дозы и кумулятивного эффекта препарата с течением времени, но и от состояния мозга (отсутствия или наличия исходных повреждений) во время введения кетамина [24]. Некоторые исследователи сделали вывод, что нейропротективные эффекты кетамина в значительной степени зависят от использования более низких доз, тогда как более высокие дозы могут привести к индуцированной кетаминотоксичности [14].

Еще одним фактором, способствующим повреждению нейронов после ЧМТ и возникновению субарахноидального кровоизлияния, является микротромбоз, образующийся в церебральных микрососудах. Микротромбы нарушают доставку кислорода и глюкозы к окружающим нейронам, создавая локальную гипоксию тканей, усугубляя повреждение нейронов [25]. Были продемонстрированы доказательства заметного высвобождения глутамата из тромбоцитов во время процесса их агрегации. Таким образом, микротромбы могут быть новым источником эксайтотоксичности [26]. В любом случае сейчас общепризнано, что микротромбоз является медиатором отсроченной церебральной ишемии после аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Кетамин же может играть дополнительную роль в смягчении этого процесса, поскольку оказывает антитромбоцитарное действие, опосредованное снижением внутриклеточной мобилизации кальция и образования тромбоксана A₂ [27]. Другие исследования показали, что кетамин подавляет образование инозитолтрифосфата в тромбоцитах, что также снижает накопление внутриклеточного

кальция, уменьшает агрегацию тромбоцитов и образование микротромбов [28]. Интересно, что индукция кетаминем при сердечно-легочном шунтировании у приматов вызывала значительное снижение активации тромбоцитов, измеряемое экспрессией CD62 (P-селектин) [29]. Хотя роль клинически значимой антитромбоцитарной активности кетамина еще недостаточно ясна, в контексте микротромбоза или ишемии это является дополнительным положительным эффектом.

Предотвращение вторичных повреждений

В острой фазе тяжелой ЧМТ крайне важно предотвращать вторичные повреждения ткани мозга, которые могут еще больше усугубить имеющееся первичное повреждение.

Пациенты с тяжелой ЧМТ имеют особенности, требующие изменения принципов лечения [30]. Во-первых, церебральная патофизиология и связь поток/метаболизм может быть изменена после травмы [31]. Биологическая реакция на травму (метаболические, гормональные и воспалительные изменения), возбуждение, делирий и боль предрасполагают к развитию системных нарушений и являются факторами, имеющими общепризнанное негативное влияние на конечный результат. Во-вторых, определенные специфические ситуации (внутричерепная гипертензия, судороги, симпатическая гиперреактивность, эмболия), потребность в ИВЛ, инвазивные системы мониторинга или применяемые специальные терапевтические стратегии требуют седации [30].

Ранее считалось, что кетамин увеличивает внутричерепное давление (ВЧД) и, следовательно, будет противопоказан в тех случаях, когда ВЧД уже повышено [6]. Этот вывод был основан на нескольких небольших исследованиях с ограниченным объемом, но привел к указанию этого действия в инструкции к препарату от FDA [12]. Еще несколько недавних исследований поставили под сомнение и даже опровергли эту теорию [6, 12]. В тех случаях, когда при индукции кетаминем наблюдалось повышение ВЧД, должным образом не проводилась вентиляция пациента, поэтому гиперкапния явилась более вероятной причиной повышения ВЧД. У пациентов, которым индукция анестезии проводилась кетаминем и при этом поддерживалась нормокарбия, повышения ВЧД не наблюдалось [6]. Кетамин может даже снижать ВЧД [32]. В этом направлении были проведены многочисленные ретроспективные и проспективные исследования, но все исследования имеют недостатки, которые делают невозможным существование однозначных рекомендаций. Вместе с тем следует отметить, что ни одно из выполненных исследований не показало каких-либо доказательств вреда, наносимого кетаминем пациентам в остром периоде ЧМТ [33]. В дозах от 0,05 до 3 мг/кг/ч кетамин является безопасным препаратом [33, 34]. Более того, показано, что при ЧМТ умеренной тяжести, с одной стороны, кетамин может проявлять действие, особенно необходимое для управления агитацией пациента с риском вторичных инсультов, с другой –

кетамин позволяет проводить неврологическое обследование и способствует раннему обнаружению ухудшения состояния нервной системы при сохранении гемодинамической стабильности и без угнетения функции дыхания [31].

Современная тенденция ведения тяжелобольных пациентов предполагает избегание седации или минимизирование ее действия путем оптимизации обезболивания и комфорта пациента. Такой подход к интенсивной терапии обеспечивает лучший результат лечения, сокращает время ИВЛ и продолжительность пребывания в реанимационном отделении, а также позволяет проводить раннюю мобилизацию, потенциально снижая экономические затраты [35]. Внедрение целевой седации и анальгезии является одним из главных направлений интенсивной терапии ЧМТ с целью обеспечения комфорта пациентов и минимизации дистресса, который, в свою очередь, может привести к непредвиденным последствиям, включая увеличение сроков выздоровления и более длительное отлучение от ИВЛ. У этой категории пациентов седация имеет общие показания, включая контроль беспокойства, боли, дискомфорта, возбуждения, облегчение ИВЛ, и специфические неврологические показания, такие как снижение метаболических потребностей головного мозга и толерантность к церебральной ишемии. Седация также является важным компонентом терапии, направленной на управление ВЧД, температурой и судорожной активностью [31, 35]. Споры относительно выбора препарата для оптимального управления седацией сохраняются, особенно для пациентов после ЧМТ, находящихся в критическом состоянии, которые систематически исключались из крупных рандомизированных исследований. Как следствие, из-за отсутствия научных доказательств существующие протоколы по ведению пациентов в критическом состоянии не включают пациентов с ЧМТ; отсутствуют соответствующие рекомендации по назначению препаратов для седации или их комбинаций [35, 36]. Вместе с тем нейропротективные эффекты субанестетических доз кетамина могут обеспечить новую терапевтическую тактику при остром повреждении нейронов, нейродегенеративных заболеваниях и других нервно-психических расстройствах, а также создать возможность уменьшения судорог и бессудорожной эпилептической активности. Эти свойства делают кетамин подходящим лекарственным средством и для тех случаев, когда требуются глубокое обезболивание и седация [6, 37]. При сочетании ЧМТ с шоками любой этиологии именно кетамин может быть препаратом выбора, так как помогает поддерживать стабильный гемодинамический профиль, предотвращает гипотонию, уменьшает потребность в инфузии и поддерживает спонтанную вентиляцию. Кетамин может использоваться при тяжелой ЧМТ у пациентов с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких или при других состояниях, сопровождающихся бронхоспазмом. Еще одним достоинством кетамина

является тот факт, что в отличие от опиоидов он не влияет на перистальтику желудочно-кишечного тракта [30, 34, 38].

Наиболее частыми зарегистрированными побочными эффектами применения кетамина явились: тошнота, рвота, головокружение, диплопия, сонливость, дисфория, галлюцинации. Галлюцинации обычно сводились к минимуму на фоне одновременного применения бензодиазепинов и пропофола, а частота делирия варьировала от 6% до 12%. Существующие систематические обзоры подчеркивают отсутствие тяжелых или фатальных побочных эффектов при применении кетамина в качестве анестетика или седативного средства [32, 33].

Кетамин и неврологические нарушения после кардиологических операций

Послеоперационное неврологическое ухудшение характерно для пациентов при кардиохирургических вмешательствах, особенно при использовании искусственного кровообращения (ИК). Снижение перфузионного давления во время ИК подвергает пациентов риску ишемии. Эмболизация воздухом или твердыми частицами во время катетеризации аорты или при отключении ИК может вызвать повреждения нервной ткани и нейропсихические осложнения [39]. ИК также вызывает системную воспалительную реакцию, которая может быть следствием хирургической травмы, контакта крови с контуром аппарата ИК и легочным реперфузионным повреждением легких после прекращения ИК [40]. Это системное воспаление может способствовать, в частности, развитию неврологического повреждения [41]. Возможно значительное ухудшение функции легких после ИК, что также может ухудшить когнитивные функции [42]. Было показано, что острое легочное повреждение после ИК связано с активацией нейтрофилов и снижением температуры тела во время ИК. При этом нейтрофилы и медиаторы воспаления играют важную роль в патогенезе послеоперационной неврологической дисфункции у кардиохирургических пациентов [43]. Воспаление также возникает в головном мозге после аортокоронарного шунтирования без ИК или после хирургических вмешательств без воздействия на сердце или нервную ткань, на что указывают повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости [44]. Введение кетамина (0,25 или 0,5 мг/кг) вызывало уменьшение концентрации сывороточного С-реактивного белка, IL-6 и IL-10 во время и после операции на сердце по сравнению с плацебо [45].

Уменьшение воспалительного ответа является важной целью интенсивной терапии и ассоциируется с улучшением результатов лечения [46]. Кетамин может оказывать нейропротективное действие, частично за счет подавления системной воспалительной реакции. Было показано, что введение кетамина (0,25 мг/кг) во время индукции анестезии ослабляло активацию нейтрофилов у пациентов после ИК, о чем свидетельствовало снижение уровня супероксидных радикалов и общего количества послеоперационных нейтрофилов.

Кроме того, низкие дозы кетамина ослабляли повышение уровня IL-6 и СРБ и, по-видимому, в некоторой степени защищали пациентов от вазодилатации в периоперационном периоде [45]. Кетамин также может благоприятно влиять на когнитивную функцию в послеоперационном периоде после ИК. Пациенты, перенесшие аортокоронарное шунтирование с использованием ИК, были разделены на группы, получавшие во время индукции анестезии вместе с фентанилом кетамин (0,25 мг/кг) или 0,9%-ный физиологический раствор. В отличие от плацебо, кетамин вызывал стойкое уменьшение концентрации IL-6 в сыворотке вплоть до 7-го дня после операции. Примечательно, что уменьшение концентрации IL-6 в сыворотке и степени системной воспалительной реакции коррелировало с улучшением результатов хирургического лечения, что подразумевает более благоприятный исход для пациентов, которым назначался кетамин [47].

Послеоперационный делирий (ПОД) является частым осложнением кардиохирургических операций, связанных с повышенной смертностью, заболеваемостью и длительной когнитивной дисфункцией [48, 49]. В 2021 г. были опубликованы данные проведенного рандомизированного исследования, включившего 64 пациента в возрасте старше 65 лет, перенесших операцию на сердце с ИК, с развившимся ПОД. Основной целью исследования явилось сравнение частоты развития 24-часового ПОД после анестезии на основе кетамина и анестезии на основе пропофола во время ИК. Вторичной целью было выявление факторов риска, связанных с развитием ПОД в течение 24 часов. Одна группа включала 32 пациента, которым во время ИК вводился кетамин в дозе 1 мг/кг/ч, другой группе, также состоящей из 32 пациентов, вводился пропофол. Результаты выполненного исследования показали, что в группе кетамина частота развития ПОД была ниже, чем в группе пропофола (класс доказательств 2). Далее авторы выполненного исследования попытались объяснить полученные результаты. В частности, ими отмечено, что в пожилом возрасте часто встречается депрессия, которая несет в себе значительный риск развития ПОД. По их мнению, вполне возможно, что антидепрессивный эффект кетамина мог бы объяснить этот благоприятный результат исследования. Вместе с тем авторы исследования отмечают, что по сравнению с пропофолом кетамин, приводя к меньшему количеству случаев 24-часового ПОД, сохранял более высокое среднее артериальное давление, а установленным значимым прогностическим фактором развития 24-часового ПОД являлась тяжесть послеоперационного воспаления. Учитывая вышеизложенное, а также имеющиеся ограничения исследования (объем выборки), авторы заключают, что полученные ими данные по снижению частоты развития 24-часового ПОД с помощью кетамина неубедительны. Для подтверждения преимуществ использования кетамина над пропофолом с целью профилактики ПОД в

кардиохирургии требуются дальнейшие исследования, предполагающие, в частности, значительное увеличение размера выборки [50].

Следует отметить то обстоятельство, что, несмотря на представленные преимущества кетамина, он имеет ряд важных побочных эффектов, которые ограничивают его широкое применение в кардиохирургии. Так, кетамин может увеличить аритмогенный потенциал адреналина, который обычно используется для гемодинамической поддержки во время кардиохирургических операций. Кроме того, в экспериментальной модели было показано, что кетамин увеличивал потребление кислорода миокардом на 50%, что является недопустимым у пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца и коронарных артерий [46].

Заключение. Благодаря специфическим фармакологическим и фармакокинетическим характеристикам, включая нейромодуляцию, кетамин можно рассматривать как потенциальный препарат для оптимизации анальгезии и седации при ведении пациентов, нуждающихся в нейропротекции, в сочетании с другими седативными средствами. Однако, учитывая дискуссионный характер многих выдвигаемых научных положений с классом доказательств 2, прежде чем препарат может быть официально рекомендован для рутинного клинического применения в качестве нейропротективного средства, необходимо проводить дальнейшие исследования с целью как выявления потенциальных ограничений использования кетамина, так и подтверждения его эффективности и безопасности.

Список литературы

1. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. 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.
2. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CAJr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018. vol. 70. no. 3. P. 621-660. DOI: 10.1124/pr.117.015198.
3. Zhou C, Douglas JE, Kumar NN, Shu S, Bayliss DA, Chen X. Forebrain HCN1 channels contribute to hypnotic actions of ketamine. *Anesthesiology.* 2013. vol. 118. no. 4. P. 785-95. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318287b7c8.

4. Диасамидзе К.Э., Мишин Г.М., Читорелидзе М.А., Абаджян М.Ф. Кетамин. Современная история длиною в 50 лет // *Анестезиология и реаниматология*. 2021. № 5. С. 86-92. DOI: 10.17116/anaesthesiology202105186.
5. Волков С.Г., Верещагин Е.И., Лебедева М.Н. Современный взгляд на анальгетический потенциал кетамина // *Современные проблемы науки и образования*. 2021. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31195> (дата обращения: 16.05.2022). DOI:10.17513/spno.31195.
6. Bell JD. In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. *AnesthAnalg*. 2017. vol. 124. no. 4. P. 1237-1243. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001856.
7. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: new uses for an old drug? *Br J. Anaesth*. 2011. vol. 107. no. 2. P. 123-6. DOI: 10.1093/bja/aer221.
8. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke*. 2009. vol. 40. no. 3 P. S111-S114. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528877.
9. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Нагорная Е.А., Павлов С.В., Черний Т.В., Горчакова Н.А., Бухтиярова Н.В., Андропова И.А., Кучеренко Л.И. *Нейропротекция и нейропластичность: монография*. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. 512 с.
10. Lévêillé F, Gaamouch FE, Gouix E, Lecocq M, Lobner D, Nicole O, Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. *FASEB J*. 2008. vol. 22. no. 12. P. 4258-71. DOI: 10.1096/fj.08-107268.
11. Новицкая-Усенко Л.В., Муслин В.П., Криштафор А.А. Два противоположных эффекта NMDA-рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейропротекции при острой ишемии головного мозга // *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 1 (72). С. 24-29.
12. Chang LC, Raty SR, Ortiz J, Bailard NS, Mathew SJ. The emerging use of ketamine for anesthesia and sedation in traumatic brain injuries. *CNS NeurosciTher*. 2013. vol. 19. no. 6. P. 390-5. DOI: 10.1111/cns.12077.
13. Bhutta AT, Schmitz ML, Swearingen C, James LP, Wardbegnoche WL, Lindquist DM, Glasier CM, Tuzcu V, Prodhan P, Dyamenahalli U, Imamura M, Jaquiss RD, Anand KJ. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2012. vol. 13. no. 3. P. 328-37. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9.
14. Schifilliti D, Grasso G, Conti A, Fodale V. Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs*. 2010. vol. 24. no. 11. P. 893-907. DOI: 10.2165/11584760-000000000-00000.

15. Shu L, Li T, Han S, Ji F, Pan C, Zhang B, Li J. Inhibition of neuron-specific CREB dephosphorylation is involved in propofol and ketamine-induced neuroprotection against cerebral ischemic injuries of mice. *Neurochem Res.* 2012. vol. 37. no. 1. P. 49-58. DOI: 10.1007/s11064-011-0582-3.
16. Hertle DN, Dreier JP, Woitzik J, Hartings JA, Bullock R, Okonkwo DO, Shutter LA, Vidgeon S, Strong AJ, Kowoll C, Dohmen C, Diedler J, Veltkamp R, Bruckner T, Unterberg AW, Sakowitz OW; Cooperative Study of Brain Injury Depolarizations (COSBID). Effect of analgesics and sedatives on the occurrence of spreading depolarizations accompanying acute brain injury. *Brain.* 2012 vol. 135 no. 8 P. 2390-8. DOI: 10.1093/brain/aws152.
17. Wang CQ, Ye Y, Chen F, Han WC, Sun JM, Lu X, Guo R, Cao K, Zheng MJ, Liao LC. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience.* 2017. vol. 343. P. 30-38. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
18. Sokół B, Woźniak A, Jankowski R, Jurga S, Wąsik N, Shahid H, Grześkowiak B. HMGB1 Level in Cerebrospinal Fluid as a Marker of Treatment Outcome in Patients with Acute Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015. vol. 24. no. 8. P. 1897-904. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.002.
19. Tan Y, Wang Q, She Y, Bi X, Zhao B. Ketamine reduces LPS-induced HMGB1 via activation of the Nrf2/HO-1 pathway and NF- κ B suppression. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. vol. 78. no. 4. P. 784-92. DOI: 10.1097/TA.0000000000000588.
20. Xu D, Sun X, Zhang Y, Cao L. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *AdvClinExp Med.* 2020. vol. 29. no. 7. P. 813-817. DOI: 10.17219/acem/121936.
21. Santos E, Olivares-Rivera A, Major S, Sánchez-Porrás R, Uhlmann L, Kunzmann K, Zerelles R, Kentar M, Kola V, Aguilera AH, Herrera MG, Lemale CL, Woitzik J, Hartings JA, Sakowitz OW, Unterberg AW, Dreier JP. Lasting s-ketamine block of spreading depolarizations in subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2019. vol. 23. P. 427. DOI: 10.1186/s13054-019-2711-3.
22. Tang SH, Yu JG, Li JJ, Sun JY. Neuroprotective effect of ketamine on acute spinal cord injury in rats. *Genet Mol Res.* 2015. vol. 14. no. 2. P. 3551-6. DOI: 10.4238/2015.April.17.4.
23. Волков С.Г., Верещагин Е.И. Модель экспериментальной травмы спинного мозга и эффективность нейропротекции кетамином в остром периоде спинномозговой травмы // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 4. С. 90-93.

24. Yan J, Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain. *J NeurosurgAnesthesiol.* 2014. vol. 26. no. 2. P. 155-60. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000027.
25. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J. Cereb Blood Flow Metab.* 2008. vol. 28. no. 11. P. 1761-70. DOI: 10.1038/jcbfm.2008.74.
26. Bell JD, Thomas TC, Lass E, Ai J, Wan H, Lifshitz J, Baker AJ, Macdonald RL. Platelet-mediated changes to neuronal glutamate receptor expression at sites of microthrombosis following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2014. vol. 121. no. 6. P. 1424-31. DOI: 10.3171/2014.3.JNS132130.
27. Chang Y, Chen TL, Wu GJ, Hsiao G, Shen MY, Lin KH, Chou DS, Lin CH, Sheu JR. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of ketamine in human platelets. *J BiomedSci.* 2004. vol. 11. no. 6. P. 764-72. DOI: 10.1007/BF02254361.
28. Nakagawa T, Hirakata H, Sato M, Nakamura K, Hatano Y, Nakamura T, Fukuda K. Ketamine suppresses platelet aggregation possibly by suppressed inositoltriphosphate formation and subsequent suppression of cytosolic calcium increase. *Anesthesiology.* 2002. vol. 96. no. 5. P. 1147-52. DOI: 10.1097/00000542-200205000-00018.
29. Undar A, Eichstaedt HC, Clubb FJ Jr, Lu M, Bigley JE, Deady BA, Porter A, Vaughn WK, Fung M. Anesthetic induction with ketamine inhibits platelet activation before, during, and after cardiopulmonary bypass in baboons. *Artif Organs.* 2004. vol. 28. no. 10. P. 959-62. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2004.07377.x.
30. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS, Citerio G. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Crit Care.* 2016. vol. 20. no. 1. P. 128. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5.
31. Godoy DA, Badenes R, Pelosi P, Robba C. Ketamine in acute phase of severe traumatic brain injury "an old drug for new uses?". *Crit Care.* 2021. vol. 25. no. 1. P. 19. DOI: 10.1186/s13054-020-03452-x.
32. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014. vol. 21. no. 1. P. 163-73. DOI: 10.1007/s12028-013-9950-y.
33. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care.* 2020. vol. 33. no. 1. P. 273-282. DOI: 10.1007/s12028-020-00975-7.
34. Hurth KP, Jaworski A, Thomas KB, Kirsch WB, Rudoni MA, Wohlfarth KM. The Reemergence of Ketamine for Treatment in Critically Ill Adults. *Crit Care Med.* 2020. vol. 48. no. 6. P. 899-911. doi: 10.1097/CCM.0000000000004335

35. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018. vol. 46. no. 9. P. 825-873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
36. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, Bratton SL, Chesnut R, Harris OA, Kisson N, Rubiano AM, Shutter L, Tasker RC, Vavilala MS, Wilberger J, Wright DW, Ghajar J. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017. vol. 80. no. 1. P. 6-15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
37. Pribish A, Wood N, Kalava A. A Review of Nonanesthetic Uses of Ketamine. *Anesthesiol Res Pract.* 2020. vol. 2020. P. 5798285. DOI: 10.1155/2020/5798285.
38. Opdenakker O, Vanstraelen A, De Sloovere V, Meyfroidt G. Sedatives in neurocritical care: an update on pharmacological agents and modes of sedation. *Curr Opin Crit Care.* 2019. vol. 25. no. 2. P. 97-104. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000592.
39. Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1982. vol. 61. no. 11. P. 903-11.
40. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии // Анестезиология и реаниматология. 2021. № 3. С. 94-102. DOI: 10.17116/anaesthesiology202103194.
41. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002. vol. 97. no. 1. P. 215-52. DOI: 10.1097/00000542-200207000-00030.
42. Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, ten Hacken NH, van der Molen T, Riemersma RA, van Zomeren EH, Kerstjens HA. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med.* 2004. vol. 98. no. 4. P. 351-6. DOI: 10.1016/j.rmed.2003.11.004.
43. Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest.* 1995. vol. 108. no. 6. P. 1551-6. DOI: 10.1378/chest.108.6.1551.
44. Kálmán J, Juhász A, Bogáts G, Babik B, Rimanóczy A, Janka Z, Penke B, Palotás A. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are

predictors of cognitive decline. *Neurochem Int.* 2006. vol. 48. no. 3. P. 177-80. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.10.007.

45. Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, Bennett-Guerrero E, Du E, Nishanian E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J CardiothoracVascAnesth.* 2006. vol. 20. no. 2. P. 217-22. DOI: 10.1053/j.jvca.2005.12.005.

46. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: an evidence-based clinical review. *Ann Card Anaesth.* 2015. vol. 18. no. 2. P. 202-9. DOI: 10.4103/0971-9784.154478.

47. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, Greemberg L, Pekar A, Appelbaum A, Gurman GM, Shapira Y, Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *AnesthAnalg.* 1998. vol. 87. no. 2. P. 266-71. DOI: 10.1097/00000539-199808000-00006.

48. Kotfis K, Szylińska A, Listewnik M, Strzelbicka M, Brykczyński M, Rotter I, Żukowski M. Early delirium after cardiac surgery: an analysis of incidence and risk factors in elderly (≥ 65 years) and very elderly (≥ 80 years) patients. *ClinInterv Aging.* 2018. vol. 30. no. 13. P. 1061-1070. DOI: 10.2147/CIA.S166909.

49. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med SciMonit.* 2019. vol. 3. no. 25. P. 3262-3270. DOI: 10.12659/MSM.914435.

50. Siripoonyothai S, Sindhvananda W. Comparison of postoperative delirium within 24 hours between ketamine and propofol infusion during cardiopulmonary bypass machine: A randomized controlled trial. *Ann Card Anaesth.* 2021. vol. 24. no. 3. P. 294-301. DOI: 10.4103/aca.ACA_85_20.