

Е.Л. Гурина, В.И. Халькина

ПРИМЕНЕНИЕ КЕТАМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Научные руководители: ассист. О.М. Виноградова

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.L. Gurina, V.I. Khalkina

USE OF KETAMINE IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN SYNDROME: SYSTEMATIC REVIEW

Tutors: assistant O.M. Vinogradova

Department of Pharmacology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Был проведен системный обзор статей, описывающих эффективность применения кетамина у пациентов с хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: кетамин, комплексный регионарный болевой синдром, аналгезия.

Resume. We committed systematic analysis of articles describing the effectiveness of ketamine in patients with chronic pain syndrome.

Keywords: ketamine, complex regional pain syndrome, analgesia.

Актуальность. Комплексный регионарный болевой синдром является патологическим состоянием, обуславливающим ряд медико-социальных проблем, напрямую влияющих на качество жизни пациентов и требующим адекватной фармакотерапии, которая должна проводиться препаратами, обладающими действенным обезболивающим эффектом. Учитывая увеличение пациентов с данным синдромом, а также пополнение клинических данных о действии кетамина в субанестетических дозах, возникает возможность исследования применения этого препарата.

Цель: пояснить механизмы действия кетамина и его метаболита, оценить эффективность применения кетамина при хроническом болевом синдроме посредством мета-анализа результатов завершенных клинических исследований.

Задачи:

1. Описать механизм действия кетамина.
2. Пояснить рациональность применения кетамина как целевого препарата для лечения хронического болевого синдрома, изучив литературные источники.
3. Проанализировать из учета литературных данных оптимальную дозу препарата для терапии при условии возможных побочных эффектов.

Материалы и методы. Теоретический учебный и методический материалы, данные статей, рандомизированных контролируемых исследований.

Результаты и их обсуждение. Кетамин – арилциклогексамин, смесь двух водорастворимых оптических стереоизомеров (S⁺ и R⁻).

Механизм действия кетамина – блокада глутаматергических N-метил-D-аспарататных рецепторов в головном и спинном мозге (неконкурентный антагонист прямого действия). Кетамин связывается с дизоципиновым участком на NMDA-рецепторе, который является местом связывания ионов магния. Кетамина ингибирует

открытие активного канала, приводит к снижению нейротрансмиссии, связанной с возбуждающими аминокислотами глутаматом и аспартатом, предотвращая каскад передачи сигнала нейроном, нарушает сенсibilизацию и уменьшает феномен спинального суммирования, увеличивает экспрессию нейтрофического фактора мозга.

Ноцицептивная система, отвечающая за восприятие и обработку болевых стимулов, динамична и имеет периферические и центральные механизмы для модуляции и сенсibilизации к ним. Считается, что количество периферических NMDA-рецепторов и состав субъединиц NMDA в центральной нервной системе реагируют на усиление ноцицептивной сигнализации, тем самым потенцируя хроническую боль.

Кроме того, блокируя NMDA в ГАМК-эргических нейронах, кетамин приводит к увеличению внеклеточного глутамата и последующей активации AMPA-рецепторов. Этот каскад лежит в основе быстрого антидепрессивного эффекта кетамина. Кетамин так же взаимодействует с рядом других рецепторных систем, как правило, с меньшей эффективностью: связывается с опиоидными рецепторами с аффинитетом к подтипам: $\mu > \kappa > \delta$. При этом S-энантиомер связывается с мю-рецепторами и каппа-рецепторами активнее, чем R-энантиомер и обладает вдвое большей анальгетической и анестезирующей активностью, тем самым обуславливает влияние на болевой синдром. Кетамин так же модулирует дофаминергические, адренергические, серотонинергические, холинергические пути.

Начальный метаболит (R,S)-норкетамин (NK), составляющий 1/3 от силы основного вещества. Гидроксиноркетамин и дегидроноркетамин являются основными циркулирующими метаболитами в плазме человека, обладают увеличенным периодом полураспада до 72 часов, способствуют пролонгированному анальгетическому и антидепрессантному эффекту.

Учитывая способность кетамина к обезболиванию за счет механизмов, описанных выше, проведен систематический обзор исследований, связанных с использованием кетамина с целью терапии хронической боли и комплексного регионарного болевого синдрома.

В первом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались пациенты с комплексным регионарным болевым синдромом 1 типа, разделенные на основную и плацебо группу, которым, ввиду сильной боли, вводился инфузоматом кетамин в субгипнотических дозах. Доза 0,07 мг/кг внутривенно в 8 утра, далее титрование через регулярные интервалы времени (до трех раз в день) до максимума 0,43 мг/кг в течение 4 дней. Скорость инфузии увеличивалась, когда облегчение боли было недостаточным, данные были получены с интервалом 2 часа (день) и 8 часов (ночь). Оценка показателей проводилась согласно Нумерологической оценочной шкале боли – инструмент самооценки, где пациент оценивает интенсивность боли цифрой от 0 («нет боли») до 10 («невыносимая боль»). Самые низкие баллы наблюдались в конце 1-й недели (в группе кетамина значения НОШ снизились с 7,2 до 2,86, в то время как в группе плацебо значения НОШ стали 5,56 при изначальном значении 6,87). Кетамин оказывал более благоприятное влияние на течение боли, чем плацебо, значительные различия в уменьшении боли между когортами сохранялись до 11-й недели, на 12-й неделе лечебный эффект кетамина утратил значимость. Хотя

частота побочных эффектов в основной группе была относительно высокой, они хорошо переносились пациентами, исчезали после прекращения инфузии и долгосрочных нейротоксических эффектов не имели.

В следующем исследовании создавался конкретный протокол инфузии кетамина пациентам с хроническим болевым синдромом. 1034 пациента получали кетамин внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в течение 40 минут на протяжении пяти дней. Оценка показателей проводилась по шкале Promis, включающей сферы физического, психического и социального здоровья, где 50 баллов – это среднее значение населения, а каждые 10 баллов равны одному стандартному отклонению. Наиболее заметные улучшения от изначального уровня наблюдались в параметрах боли (46,4), усталости (32,7), влиянии боли на повседневную жизнь (31,2) и удовлетворенности социальной ролью (30,2). Семь из восьми показателей PROMIS демонстрировали клинически значимые темпы улучшения, превышающие 20% при последнем введении препарата. Аналогичные результаты были на 3 и 6 месяце. Пациенты на этом фоне не имели побочных эффектов, связанных с кетамином.

В третьем исследовании был проведен общенациональный цифровой опрос на основании клинических протоколов кетамина в клиниках боли Нидерланд. Опрос включал вопросы о показаниях к лечению кетамином, способах введения, дозировке, продолжительности, повторении лечения и стационарной или амбулаторной обстановке. Опрос был завершен 51 клиникой. 31 клиника использовала кетамин для лечения хронической боли, наиболее распространенным показанием был комплексный регионарный болевой синдром. Внутривенное лечение предлагалось в стационарной обстановке в 14 клиниках, в 17 – на амбулаторной основе. Медианная доза для обоих условий составила 5 мг/ч с продолжительностью инфузии 6 часов для пациента массой 70 кг в течение 4 дней, максимальная 27,5 мг/ч. Медианный интервал времени между лечениями составил 4 месяца, для повторного должен был быть положительный результат предыдущей терапии, плюс другие клиники требовали улучшения физической активности или отмену приема других обезболивающих препаратов. В заключение внутривенная терапия кетамином для CRPS может обеспечить эффективное снижение боли на срок менее 4 месяцев, однако в стационарных клиниках использовались различные определения положительного ответа на лечение и создавалась необходимость создания единых руководств для оптимизации лечения кетамином различных болевых синдромов.

Учитывая полученные позитивные данные об использовании кетамина у пациентов с комплексным регионарным болевым синдромом, появляется необходимость в создании шкалы оценки качества жизни у пациентов до и после фармакотерапии. Такие параметры, как подвижность, уход за собой и повседневная деятельность, дают информацию о зависимости показателей качества жизни при болевом синдроме на фоне введения препарата. Изменения характеристик боли дают сделать вывод о положительном эффекте кетамина, как анальгетика в субанестетических дозах. Сон, тревога, депрессия и ухудшение общего состояния являются частыми побочными эффектами, изучение которых важно для практического исследования.

Выводы:

1. Кетамин – антагонист N-метил D-аспартат рецепторов, AMPA-рецепторов и

агонист опиоидных рецепторов, который напрямую влияет на боль у пациентов с комплексным регионарным болевым синдромом.

2. S (+) энантиомер кетамина обладает вдвое большей анальгетической и анестезирующей активностью, тогда как R (-) энантиомер обеспечивает более выраженный антидепрессивный эффект и релаксацию гладкой мускулатуры дыхательных путей. Это открывает перспективы для изучения дифференцированного клинического применения отдельных изомеров.

3. Учитывая полученные данные из статей, обзоров и рекомендаций можно говорить о том, что инфузии кетамина в субанестетических дозах (~ 0,43 мг/кг внутривенно в течение 4 дней) является эффективным средством для лечения хронического болевого синдрома.

Литература

1. Кетамин для лечения хронической боли: комплексный обзор [Электронный ресурс] / Дж. Э. Исраэл, С. Сент-Пьер, Э. Эллис [и др.] // Health Psychology Research. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 25535. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8567802/> (дата обращения: 13.03.2026).
2. Кетамин обеспечивает эффективное и длительное обезболивание у пациентов с комплексным регионарным болевым синдромом I типа [Электронный ресурс] / М. Й. Сигтерманс, Я. Й. ван Хилтен, М. К. Р. Бауэр [и др.] // Pain. – 2009. – Т. 145, № 3. – С. 304–311. – Режим доступа: <https://rdsfoundation.org/en/documents/SigtermansKetamineStudy.pdf/> (дата обращения: 20.03.2026).
3. Стандартизированный протокол инфузии кетамина при хронической рефрактерной боли: ретроспективное исследование предварительной эффективности и завершенности терапии [Электронный ресурс] / Х. Танкха, С. Дэвин, Б. Лапин [и др.] // Regional Anesthesia & Pain Medicine. – 2025. – С. 1–7. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/396221521_Standardized_ketamine_infusion_protocol_for_chronic_refractory_pain_a_retrospective_study_of_preliminary_effectiveness_and_treatment_completion/ (дата обращения: 29.03.2026).
4. Терапия кетамином при хронической боли в Нидерландах: общенациональный опрос [Электронный ресурс] / Т. Й. П. Мангнус, К. Д. Бхарвани, Д. Л. Стронкс [и др.] // Scandinavian Journal of Pain. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 97–105. – Режим доступа: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/sjpain-2021-0079/html/> (дата обращения: 10.04.2026).
5. Кетамин – 50 лет применения: от анестезии до быстрых антидепрессивных эффектов и нейробиологических механизмов [Электронный ресурс] / С. Кохтала // Pharmacological Reports. – 2021. – Т. 73, № 2. – С. 323–345. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7994242/> (дата обращения: 16.04.2026).