

Клинические эффекты низких доз кетамина в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения (метаанализ)

© Н.В. ШИНДЯПИНА¹, Е.М. ШИФМАН², Д.В. МАРШАЛОВ¹, А.В. КУЛИГИН¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эффекты низких доз кетамина в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения (КС) изучены недостаточно.

Цель исследования. Оценить клинические эффекты различных доз и схем внутривенного введения кетамина в пределах субанестетического диапазона в периоперационном периоде КС.

Материал и методы. Поиск публикаций произведен в электронных базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) до 31 декабря 2019 г. Оценку гетерогенности выборок исходных исследований проводили с помощью критерия хи-квадрат. Уровень гетерогенности рассчитывали путем стандартной процедуры, результатом которой являлся индекс гетерогенности I^2 . Для оценки накопленного эффекта использовали модель как с фиксированным эффектом, так и со случайными эффектами. Результаты показателей непрерывного типа представлены в виде взвешенных разностей между средними значениями 2 групп с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия исходов как дихотомических переменных отражены в виде относительного риска (ОР) и 95% ДИ.

Результаты. Всего в анализ включено 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1243 пациенток. Через 120–240 мин после операции разность средней интенсивности боли составила 2,43 балла, средний уровень был ниже в группе кетамина [–3,69; –1,18]. Через 6–8 ч в группе кетамина средняя интенсивность боли была на 1,4 балла ниже [–1,71; –1,10] по сравнению с контрольной группой. Через 12 ч анальгетический эффект низких доз кетамина не подтвержден — разность средней интенсивности боли составила 0,60 [–1,40; 0,21]. Низкие дозы кетамина снижали риск возникновения послеоперационного зуда на 30–40% (ОР=0,64 [0,41; 0,97]), не влияли на частоту развития тошноты и рвоты (ОР=1,0 [0,76; 1,31]), а также на степень асфиксии новорожденного (ОР=0,01 [–0,04; 0,06]).

Выводы. Результаты, полученные в ходе метаанализа, свидетельствуют о влиянии низких доз кетамина на снижение интенсивности боли в первые 6 ч после операции кесарева сечения. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности кетамина как компонента мультимодальной анальгезии после абдоминального родоразрешения.

Ключевые слова: кетамин, низкие дозы, клинические эффекты, кесарево сечение, метаанализ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шиндяпина Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7124-3697>

Шифман Е.М. — <https://orcid.org/0000-0002-8774-0700>; e-mail: eshifman@mail.ru

Маршалов Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Кулигин А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5705-215X>

Автор, ответственный за переписку: Шифман Е.М. — e-mail: eshifman@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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;2:19–35.
<https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102119>

Clinical effect of low-dose ketamine in early postoperative period after caesarean section (meta-analysis)

© N.V. SHINDYAPINA¹, E.M. SHIFMAN², D.V. MARSHALOV¹, A.V. KULIGIN¹

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

²Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. The effects of perioperative low-dose ketamine in caesarean section are not well understood.

Objective. To evaluate the clinical effects of various subanesthetic doses and regimens of intravenous ketamine in early postoperative period after caesarean section.

Material and methods. Searching in the PubMed, MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases was performed until December 31, 2019. Heterogeneity of samples was assessed using chi-square test. I^2 index was used to assess heterogeneity. Both fixed-effect model and random-effect model were applied to assess the cumulative effect. Continuous results are presented as weighted differences between the means of two groups with 95% confidence intervals (95% CI). Differences in dichotomous variables are represented as relative risk (RR) and 95% CI.

Results. A total of 11 randomized controlled trials with 1243 patients were included. In 120-240 min after surgery, difference in mean pain intensity was 2.43 scores, mean level was lower in the ketamine group [−3.69; −1.18]. After 6-8 hours, mean pain intensity was 1.4 scores lower in the ketamine group [−1.71; −1.10] compared to the control group. After 12 hours, analgesic effect of low-dose ketamine was not confirmed, difference in mean pain intensity was 0.60 [−1.40; 0.21]. Low-doses ketamine reduced the risk of postoperative pruritus by 30-40% (RR 0.64, 95% CI 0.41-0.97), did not affect the incidence of nausea/vomiting (RR 1.0, 95% CI 0.76-1.31) and severity of newborn asphyxia (RR 0.01, 95% CI −0.04-0.06).

Conclusion. Low-dose ketamine reduces pain syndrome within 6 hours after caesarean section. Further research is needed to confirm the efficacy and safety of ketamine as a component of multimodal analgesia after abdominal delivery.

Keywords: ketamine, low doses, clinical effects, cesarean section, meta-analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shindyapina N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7124-3697>

Shifman E.M. — <https://orcid.org/0000-0002-8774-0700>; e-mail: eshifman@mail.ru

Marshalov D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Kuligin A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5705-215X>

Corresponding author: Shifman E.M. — e-mail: eshifman@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Shindyapina NV, Shifman EM, Marshalov DV, Kuligin AV. Clinical effect of low-dose ketamine in early postoperative period after caesarean section (meta-analysis). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziology i Reanimatologiya*. 2021;2:19–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202102119>

Кесарево сечение (КС) является наиболее часто выполняемой операцией в мире [1]. Неадекватная анальгезия в периоперационном периоде является причиной возникновения хронической боли, затрудняет функциональное восстановление, способствует возникновению послеродовой депрессии [2]. На смену опиоидам, длительное время занимавшим ведущее место в послеоперационном обезболивании, пришла концепция мультимодальной анальгезии, которая позволяет обеспечить оптимальный контроль боли с меньшим количеством побочных эффектов за счет использования различных анальгетиков и анальгетических методов [3]. Одним из компонентов данной стратегии является кетамин, применяемый в субанестетических дозах [4].

Традиционно большое опасение вызывает наличие у кетамина целого ряда побочных эффектов, в том числе психомиметических. Следует отметить, что, по-видимому, они возникают чаще всего на введение стандартных — анестетических доз, а использование низких доз представляется более безопасным, но сопоставимо эффективным [5].

Использованию кетамина с целью анальгезии в периоперационном периоде КС посвящен ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализ, выполненный в 2015 г. М. Heesen и соавт. [6]. С учетом ряда ограничений данного метаанализа, а также появления новых публикаций нами проведен систематический обзор, посвященный оценке клинических эффектов внутривенного введения субанестетических (в диапазоне 0,15–0,5 мг на 1 кг массы тела) доз кетамина в периоперационном периоде КС [7]. Проанализировав 18 РКИ с участием 2703 пациенток, мы пришли к выводам, что использование кетамина может снижать интенсивность боли и потребность в анальгетиках в послеоперационном периоде, а также уменьшать выраженность озноба, зуда, предупреждать возникновение послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), постпункционной головной боли и послеродовой депрессии. Для верификации полученных результатов потребовалось проведение метаанализа.

Цель исследования — оценить клинические эффекты различных доз и схем внутривенного введения кетамина в пределах субанестетического диапазона в периоперационном периоде КС.

Материал и методы

Источники данных и стратегия поиска

Двумя исследователями независимо друг от друга выполнен поиск статей, опубликованных на всех языках с января 2008 г. по декабрь 2019 г. в базах данных библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE, и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Поискный запрос включал следующие слова: «кетамин», «акушерство» (или «кесарево сечение», или «роды», или «послеродовой период», или «перипартальный период») и «контроль боли» (или «управление болью», или «анальгезия»). Для включения в метаанализ отобраны только рандомизированные контролируемые слепые исследования, выполненные на людях. Во всех найденных исследованиях изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее, публикаций. Оба исследователя тщательно изучили названия и краткое содержание исследований, чтобы удалить возможные дублирующие результаты, которые идентифицированы при поиске в различных базах данных.

Критерии выбора исследований

Оценка соответствия исследований критериям включения проводилась в 3 этапа: сначала на основе заголовка, затем на основе аннотации и, наконец, на основе полного текста статьи.

Критерии включения в метаанализ:

- дизайн исследования — РКИ, так как они имеют низкую вероятность возникновения системной ошибки;
- исследования, в которых использовались низкие (менее 1 мг на 1 кг массы тела) дозы кетамина внутривенно;
- исследования, выполненные на людях;
- исследования, выполненные на популяции пациенток акушерского профиля.

Критерии исключения:

- исследования, в которых кетамин использовался в дозе, равной 1 мг на 1 кг массы тела и более;
- исследования, в которых кетамин вводился пациенткам не внутривенно, а иным путем (субарахноидаль-

- но, эпидурально, интраназально, инфильтрация операционной раны, подкожное введение);
- использование изомера кетамина S-кетамин;
- использование в контрольной группе какого-либо иного вещества, кроме изотонического раствора натрия хлорида.

Первичными конечными точками метаанализа являлись показатели анальгетической эффективности кетамина через 60—120 мин, 120—240 мин, 6—8 ч, 12 ч, 18 ч, 24 ч после операции КС, выраженные в виде средних значений и стандартных отклонений (или 95% ДИ) оценок по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) или цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) в баллах. В связи с этим в метаанализ включены только те исследования, в которых анальгетический эффект кетамина представлен указанными статистическими параметрами в единицах ВАШ/ЦРШ. Для увеличения количества исходных исследований включены также статьи, в которых анальгетический эффект кетамина представлен другими статистическими данными, но их можно привести к среднему и 95% ДИ.

Вторичными конечными точками были показатели кумулятивного влияния кетамина на частоты всех побочных действий, описанных в исследованиях (например, желудочно-кишечные, неврологические, психологические и кардио-респираторные нежелательные эффекты), а также на показатели оценки асфиксии новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. В анализ включены только те статьи, которые отражали влияние кетамина на частоты в терминах относительного риска (ОР) и его 95% ДИ.

Два исследователя независимо друг от друга изучили базы данных и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще два рецензента оценивали соответствие полного текста статей критериям включения. В случае необходимости они разрешали спорные моменты путем обсуждения.

Извлечение данных и оценка качества

Данные публикаций, отвечающих критериям включения и исключения, извлечены рецензентами в соответствии с заранее определенными критериями. Нас интересовали

данные, касающиеся дозы кетамина, степени выраженности анальгетического эффекта кетамина по сравнению с показателями у исследуемых контрольной группы, частота и характер нежелательных реакций.

Все рецензенты независимо друг от друга оценивали и обсуждали риск систематической ошибки в каждом исследовании на основе рекомендаций, представленных в Кокрейновском справочнике по систематическим обзорам вмешательств, версия 5.1.0 (<http://www.handbook.cochrane.org>). В ходе работы рецензенты также оценивали метод рандомизации; степень «ослепления» пациентов, медицинского персонала и исследователей; наличие и полноту представленных авторами данных о результатах.

Анализ данных

Мы выполнили метаанализ с помощью программного обеспечения Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Наличие гетерогенности включенных в метаанализ исследований проверяли с помощью критерия хи-квадрат, уровень гетерогенности оценивали и представляли в формате индекса гетерогенности I^2 . Если результаты обоих методов указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности выборки ($I^2 < 50\%$, $p > 0,05$) по исследуемой конечной точке, то для дальнейших расчетов применяли модель с фиксированным эффектом. В противном случае использовали модель со случайными эффектами. В сомнительных случаях проводились расчеты обеих моделей с последующим сравнением их результатов. Величина эффекта для показателей непрерывного типа (баллы по ВАШ, ЦРШ, показатели асфиксии новорожденного по шкале Апгар) представлена в виде взвешенной разности средних значений (MD), полученных в группе исследования и контрольной группе, и ее 95% ДИ. В ряде РКИ, вошедших в метаанализ, боль в послеоперационном периоде оценивалась по шкале ВАШ [8—13], в иных — по десятибалльной ЦРШ [14—18]. Обе шкалы позволяют оценить субъективные болевые ощущения, которые испытывает пациент в момент исследования, принцип оценки идентичен. В метаанализе нами использовались данные оценки по обоим шкалам ВАШ и ЦРШ. Для унификации количественной оценки после-

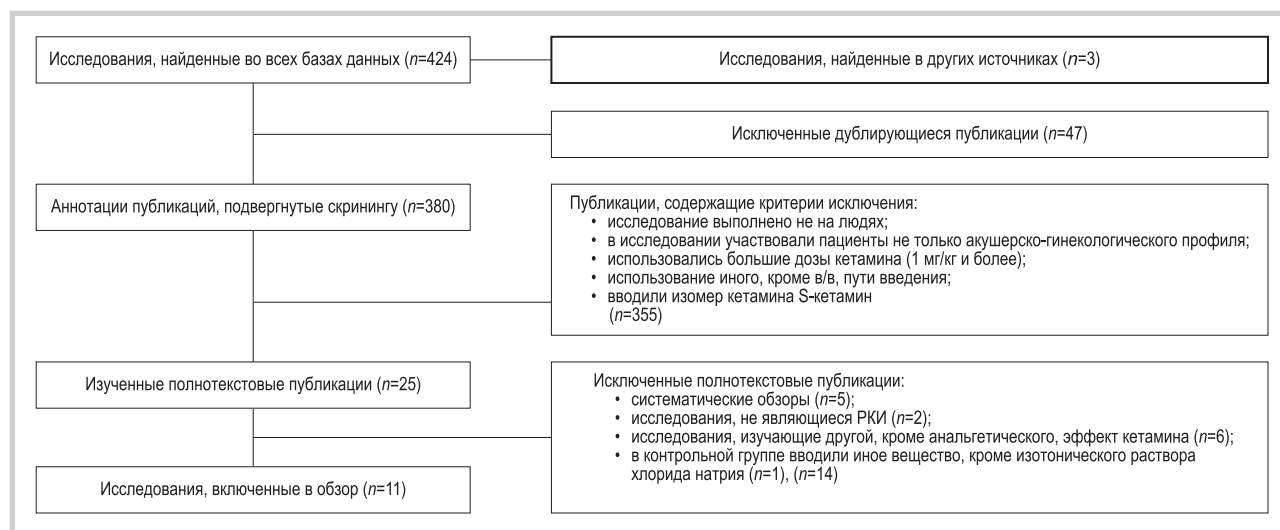


Рис. 1. Выбор исследований PRISMA.

Fig. 1. PRISMA flow diagram.

операционной боли по обеим шкалам единицы измерения ВАШ переведены в баллы.

В качестве первичных конечных точек как численной меры анальгетической эффективности кетамина через 60—120 мин, 120—240 мин, 6—8 ч, 12—18 ч и 24 ч после операции КС принята разность средних значений уровня болевого синдрома по ВАШ/ЦРШ, зафиксированного в указанные временные периоды у пациенток, получавших кетамин, и у исследуемых контрольной группы.

Для проведения метаанализа использовали 2 модели: с фиксированным эффектом и со случайными эффектами. Известно, что при малом количестве исходных исследований рекомендуется применять модель с фиксированным эффектом, а при высокой гетерогенности ($I^2 > 50\%$) — модель со случайными эффектами. Однако в данном метаанализе исходных исследований немного, что потребовало использования модели с фиксированным эффектом, но гетерогенность высокая, что потребовало использования модели со случайными эффектами. Принято решение использовать обе модели и сравнить полученные накопленные эффекты.

В метаанализ включены 2 группы из исследования S. Bilgen и соавт. (2012), которые отвечали критериям включения/исключения, но в качестве среднего уровня интенсивности боли в сравниваемых группах использовали медиану, а для вариабельности — интерквартильный размах [14]. В связи с крайне малым числом исходных исследований по интересующей проблеме и необходимостью включения в анализ как можно большего количества информации результаты этих 2 исследований приведены к принятым в данном метаанализе методам статистики — среднему значению и стандартному отклонению. Эта процедура позволила включить указанные 2 исследования в метаанализ эффективности кетамина в терминах разности средних уровней боли по ВАШ/ЦРШ.

Дихотомические исходы (возникновение тошноты, рвоты, галлюцинаций, нарушения зрения, зуда) выражались в виде величины относительного риска (ОР) с 95% ДИ.

Результаты

Результат поиска

Наши поиски выявили 427 потенциально релевантных исследований. Тем не менее 409 из этих исследований исключены после изучения резюме, так как содержали критерии исключения или выполнены на пациентках неакушерского профиля (рис. 1).

Мы детально изучили 25 полнотекстовых публикаций, в результате чего исключены 5 систематических обзоров [6, 19—22] и 2 исследования, не являющихся РКИ [23, 24]. Кроме того, в 6 исследованиях изучены конкретные эффекты кетамина: профилактика ПОТР, послеродовой депрессии, озноба/дрожи после спинальной анестезии (СА) [25—30]. Остальные 11 исследований, которые соответствовали критериям включения, составляют основу данного метаанализа. Наиболее важные данные из 11 включенных в анализ РКИ приведены в табл. 1 [8—18].

Характеристики исследований, включенных в метаанализ

Все 11 исследований, вошедшие в метаанализ, проведены с участием пациенток акушерского профиля I—II степени риска по ASA, которым выполнялось плановое КС. В 4 исследованиях [8, 9, 14, 15] пациенткам выполнено КС

Таблица 1. Данные исследований, включенных в анализ [8—18]
Table 1. Data from the studies included in analysis

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
K. Ghazi Saïdi и A. Hajrouf, 2002, Иран [8]	53 пациентки; ОА	1) группа кетамина (n=27); 2) контрольная группа (n=26)	Кетамин 0,2 мг/кг до индукции анестезии	Время до первого запроса анальгетика. Оценка боли по ВАШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Оценка новорожденного по шкале Апгар	Галлюцинации
F. Reza и соавт., 2010, Иран [9]	60 пациенток; ОА	1) группа кетамина (n=30); 2) контрольная группа (n=30)	Кетамин 0,5 мг/кг за 5 мин до индукции анестезии	Оценка боли по ВАШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Показатели гемодинамики. Оценка новорожденного по шкале Апгар	Галлюцинации. Тошнота. Рвота
S. Bilgen и соавт., 2012, Турция [14]	140 пациенток; ОА	1) группа 1 (n=35) — кетамин 0,25 мг/кг; 2) группа 2 (n=35) — кетамин 0,5 мг/кг; 3) группа 3 (n=35) — кетамин 1 мг/кг; 4) группа 4 (n=35) — контроль	Кетамин 0,25 мг/кг; кетамин 0,5 мг/кг; кетамин 1 мг/кг после преоксигенации	Оценка боли по ЦРШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Послеоперационная боль через 2 нед, 1 мес, 6 мес и 1 год. Оценка новорожденного по шкале Апгар. Показатели гемодинамики	Тошнота. Рвота. Галлюцинации. Нистагм. Диплопия. Седация по шкале Ramsay

Продолжение таблицы см. на след. странице

Таблица 1. Данные исследований, включенных в анализ [8—18] (Продолжение)
 Table 1. Data from the studies included in analysis

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
M. Haliloglu и соавт., 2016, Турция [15]	52 пациентки; ОА	1) группа кетамина (n=26); 2) контрольная группа (n=26)	Кетамин 0,5 мг/кг во время индукции. После индукции — инфузия 0,25 мг/кг/час до окончания операции	Суммарная доза морфина за 24 ч. Оценка боли по ЦРШ. Оценка новорожденного по шкале Апгар. Газы пуповинной крови	Зуд. Тошнота. Рвота
J. Vauchat и соавт., 2011, США [16]	174 пациентки; СА	1) группа кетамина (n=85); 2) контрольная группа (n=89)	Кетамин 10 мг через 5 мин после извлечения плода инфузионно в течение 10 мин	Оценка боли по ЦРШ в течение первых 24 ч и через 2 нед после операции. Прорывная боль в первые 24 ч. Оценка боли по ЦРШ при первом запросе аналгезии. Время до первого запроса аналгезии. Суммарная доза нестероидных противовоспалительных средств за первые 72 ч. Суммарная доза ибупрофена. Удовлетворенность анестезией через 24 ч, 72 ч и 2 нед после родоразрешения	Тошнота. Рвота. Зуд. Психомиметические эффекты: спутанность сознания, головокружение, диплопия. Психомиметические эффекты, оцененные по опроснику ARCI
I. Menkiti и соавт., 2012, Нигерия [10]	60 пациенток; СА	1) группа кетамина (n=28); 2) контрольная группа (n=28)	Кетамин 0,15 мг/кг после выполнения СА	Оценка боли по ВАШ. Время до первого запроса на обезбоживание. Общее потребление диклофенака и пентазолина в течение 48 ч после операции. Число новорожденных, получивших менее 7 баллов по шкале Апгар	Гипотензия. Тошнота. Седация. Дрожь. Рвота. Головная боль. Галлюцинации. Нарушения зрения Регистрируемые побочные эффекты
F. Mirani и соавт., 2014, Иран [11]	60 пациенток; СА	1) группа кетамина (n=30); 2) контрольная группа (n=30)	Кетамин 0,2 мг/кг после выполнения СА	Оценка боли по ВАШ. Время до первого запроса аналгетика. Суммарная доза петидина и диклофенака за сутки	Тошнота. Рвота. Головная боль. Зуд. Галлюцинации
M. Rahmanian и соавт., 2015, Иран [17]	160 пациенток; СА	1) группа кетамина (n=80); 2) контрольная группа (n=80)	Кетамин 0,25 мг/кг через 5 мин после извлечения плода	Оценка боли по ЦРШ. Время до первого запроса на обезбоживание. Доза диклофенака и ибупрофена за первые 24 ч после операции	Тошнота. Рвота. Головная боль. Галлюцинации. Зуд

Окончание таблицы см. на след. странице

Таблица 1. Данные исследований, включенных в анализ [8—18]. (Окончание)
Table 1. Data from the studies included in analysis.

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
S. Sep и соавт., 2005, Турция [12]	90 пациентов; СА	1) группа фентанила ($n=30$) — 10 мкг интратекально в дополнение к бупивакаину; 2) группа кетамина ($n=30$) — внутривенно 0,15 мг/кг; 3) контрольная группа ($n=30$)	Фентанил 0,15 мг/кг сразу после интратекального введения бупивакаина	Оценка боли по ВАШ. Время первого запроса на обезболивание. Суммарная доза диклофенака в первые 48 ч после операции. Высота и продолжительность сенсорного блока. Продолжительность моторного блока. Оценка новорожденного по шкале Апгар	Тошнота. Секация. Зуд. Постпункционная головная боль
Y. Xu и соавт., 2017, Китай [18]	330 пациенток; СА	1) группа кетамина ($n=162$); 2) контрольная группа ($n=163$)	Кетамин 0,25 мг/кг в течение 5 мин после пережатия пуловинны	Оценка боли по ЦРШ. Оценка послеродовой депрессии на 3-и сутки и через 6 нед после родоразрешения. Оценка новорожденного по Апгар	Рвота. Головная боль. Головокружение. Галлюцинации. Сонливость. Диплопия. Оценка по шкале Ramsay более 3 баллов.
A. Zangenei и соавт., 2019, Иран [13]	64 пациентки; СА	1) группа кетамина ($n=32$); 2) контрольная группа ($n=32$)	Кетамин 0,15 мг/кг после СА и достижения уровня блока Т ₄	Время первого запроса на обезболивание	Головная боль. Тошнота. Зуд. Артериальная гипертензия. Брадикардия

Примечание. СА — спинальная анестезия; ОА — общая анестезия; ВАШ — визуально-аналоговая шкала боли; ЦРШ — цифровая рейтинговая шкала боли; мг/кг — мг на 1 кг массы тела.

Таблица 2. Оценка риска смещения [8—18]

Table 2. Assessment of bias risk

Фамилии исследователей, год публикации	Рандомизация	Скрытие порядка распределения	«Ослепление» участников и персонала	«Ослепление» исследователя, оценивающего исходы	Неполные данные по исходам	Выборочное представление результатов	Другие источники смещения
K. Ghazi Saidi и A. Hajiroouf, 2002 [8]	+	?	+	+	+	+	—
F. Reza и соавт., 2010 [9]	+	+	+	+	+	+	+
S. Bilgen и соавт., 2012 [14]	+	?	+	+	+	+	+
M. Haliloglu и соавт., 2016 [15]	+	?	+	+	+	+	+
J. Vauchet и соавт., 2011 [16]	+	+	+	—	+	+	+
I. Menkiti и соавт., 2012 [10]	+	+	+	+	+	+	+
F. Milani и соавт., 2014 [11]	+	?	+	+	+	+	+
M. Rahmanian и соавт., 2015 [17]	+	?	+	+	+	+	+
S. Sen и соавт., 2005 [12]	+	?	+	+	+	+	+
Y. Xu и соавт., 2017 [18]	+	+	+	+	—	—	+
A. Zangouei и соавт., 2019 [13]	+	?	+	?	+	+	+

Примечания. «+» — низкий риск смещения; «?» — сомнительный риск смещения, данные представлены в неполном объеме; «—» — высокий риск смещения.

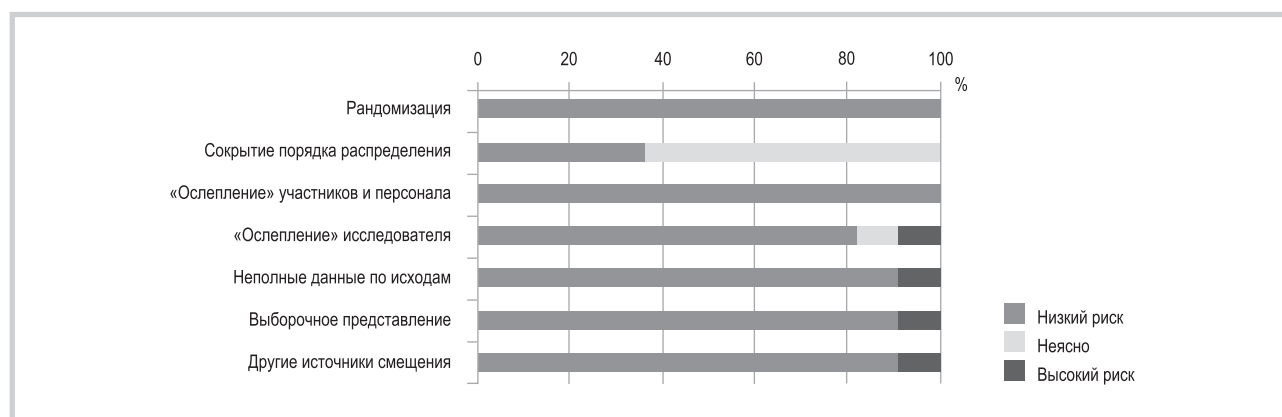


Рис. 2. Риск смещения.

Fig. 2. Bias risk.

в условиях общей анестезии (ОА), в остальных — в условиях СА. В 2 исследованиях [13, 18] влияние кетамина на интенсивность послеоперационного болевого синдрома изучено в качестве вторичных конечных точек. Во включенных исследованиях пациенткам экспериментальных групп кетамин вводили внутривенно непосредственно перед началом операции или сразу после извлечения плода в дозах от 0,15 мг на 1 кг массы тела до 0,5 мг на 1 кг массы тела, а в контрольных группах в качестве плацебо использовали изотонический раствор натрия хлорида. В 1 РКИ кетамин вводили не только болюсно, но и в виде продленной инфузии [15].

Риск смещения

Для оценки рисков смещения РКИ использованы рекомендации, представленные в Кокрейновском справочнике по систематическим обзорам вмешательств, версия 5.1.0 (<http://www.handbook.cochrane.org>).

Во всех РКИ использована рандомизация, и в 4 РКИ [9, 10, 16, 18] описано сокрытие распределения, достигнутое методом запечатанных конвертов. Во всех РКИ выполнено «ослепление» участников и персонала исследования, также во всех РКИ, кроме двух [13, 16], применено «ослепление»

исследователя, оценивающего результаты. Обнаружен низкий риск систематической ошибки из-за выборочно представленных результатов. Методологическое качество включенных исследований представлено в табл. 2 [8—18]. В целом все включенные в метаанализ РКИ имеют достаточно высокое качество. Выводы относительно каждого элемента риска смещения представлены в виде процентов по всем включенным исследованиям на рис. 2.

Результаты метаанализа первичных контрольных точек

Интенсивность боли через 60—120 мин после КС

При оценке интенсивности боли через 60—120 мин после окончания операции мы выявили очень высокую гетерогенность исследований, $I^2=93%$ [86%; 96%], различие статистически значимо ($p<0,01$), что послужило основанием для использования обеих моделей: с фиксированным эффектом и со случайными эффектами.

Данные, полученные при использовании модели с фиксированным эффектом, свидетельствуют о статистически значимой разности уровней боли по ВАШ/ЦРШ между показателями у пациенток группы кетамина и контрольной группы. У пациенток в группе кетамина средняя интенсивность боли была почти на 1 балл ниже ($-0,96$ [$-1,15$; $-0,78$])

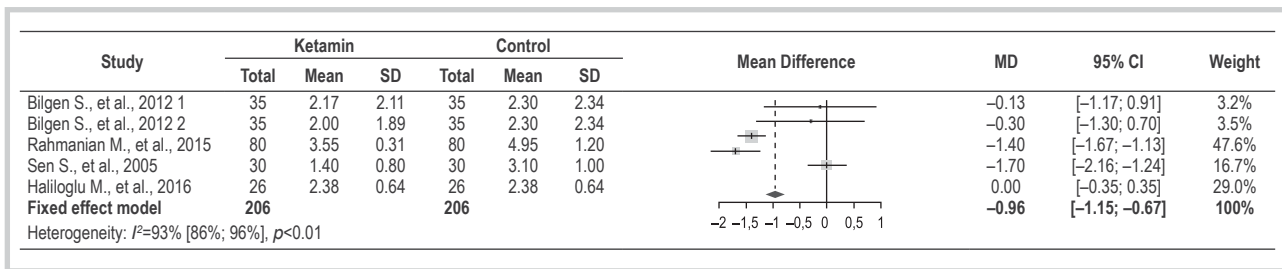


Рис. 3. Интенсивность послеоперационной боли через 60—120 мин после кесарева сечения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 3. Intensity of postoperative pain in 60-120 min after cesarean section.

Fixed-effect model.

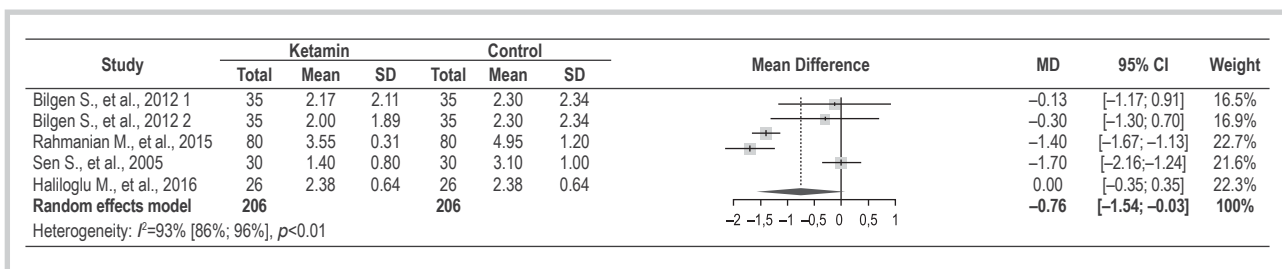


Рис. 4. Интенсивность послеоперационной боли через 60—120 мин после кесарева сечения.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 4. Intensity of postoperative pain in 60-120 min after cesarean section.

Random-effect model.

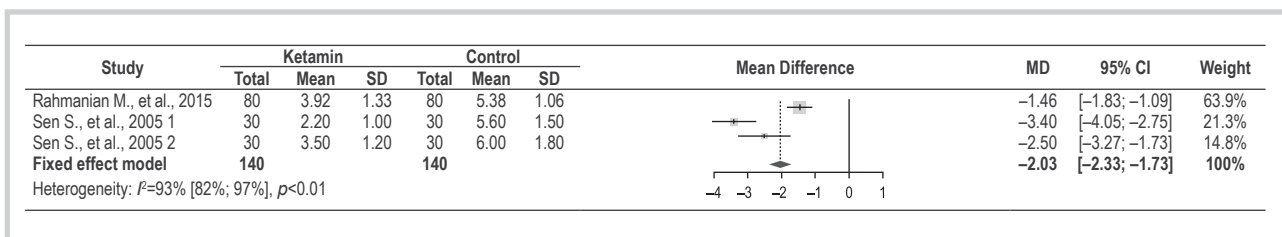


Рис. 5. Интенсивность послеоперационной боли через 120—240 мин после кесарева сечения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 5. Intensity of postoperative pain in 120-240 min after cesarean section.

Fixed-effect model.

по сравнению с пациентками контрольной группы; 95% ДИ общей разности указывает на то, что накопленный обезболивающий эффект кетамина отличен от нулевого (рис. 3). Наибольший вес в определении данной оценки — почти 48% внесли результаты исследования M. Rahmanian и соавт. [17].

При использовании модели со случайными эффектами значение накопленного эффекта оказалось несколько ниже, чем в предыдущем результате, — разность средней интенсивности боли по ВАШ/ЦРШ составила 0,76, средний уровень ниже у пациенток группы кетамина. Статистической значимости этот результат не достиг (95% ДИ, [-1,54; 0,03]), но можно предположить, что это обусловлено исходными данными двух групп РКИ S. Bilgen и соавт. [14], которые пришлось трансформировать с очевидной потерей точности для включения в метаанализ. Кроме того, практически весь 95% ДИ разности средних находится слева от нуля, а его левый предел указывает на то, что разность интенсивности боли по ВАШ/ЦРШ между группами может составить более 1 балла (рис. 4).

Интенсивность боли через 120—240 мин после КС

Мы оценили интенсивность боли через 120—240 мин после окончания операции также с использованием обеих моделей, учитывая высокую гетерогенность ($I^2=93%$ [82%; 97%], $p<0,01$). Интенсивность боли по ВАШ/ЦРШ через 120—240 мин после операции КС у пациенток, получавших кетамин, статистически значимо ниже по сравнению с показателями у пациенток контрольной группы. На это указывают результаты, полученные на обеих моделях. Накопленная разность в среднем составила 2—2,5 балла для обоих вариантов использованных моделей метаанализа, однако 95% ДИ указывают на то, что средняя разность может превышать 3 балла (рис. 5, 6).

Интенсивность боли через 6—8 ч после КС

Оценка интенсивности боли через 6—8 ч после окончания операции, несмотря на высокую гетерогенность исходных исследований ($I^2=98%$ [96%; 99%]), проводилась с использованием только модели с фиксированным эффектом, так как было всего 2 исследования. Результаты свидетель-

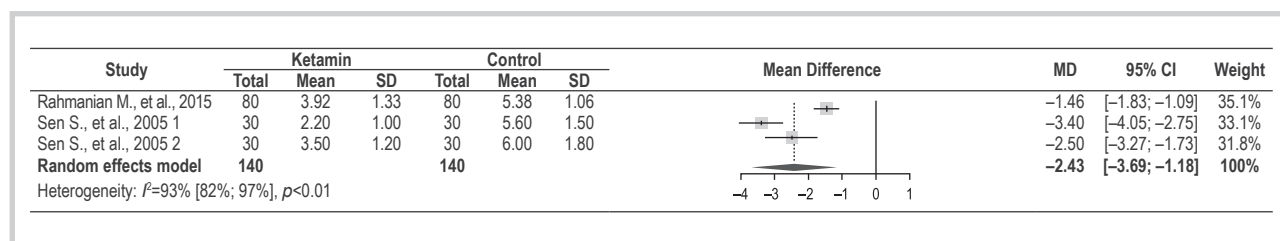


Рис. 6. Интенсивность послеоперационной боли через 120—240 мин после кесарева сечения.
 Модель со случайными эффектами.

Fig. 6. Intensity of postoperative pain in 120-240 min after cesarean section.
 Random-effect model.

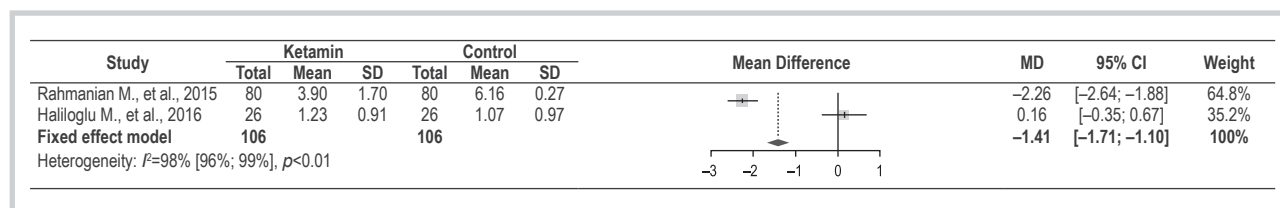


Рис. 7. Интенсивность послеоперационной боли через 6—8 ч после кесарева сечения.
 Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 7. Intensity of postoperative pain in 6-8 hours after cesarean section.
 Fixed-effect model.

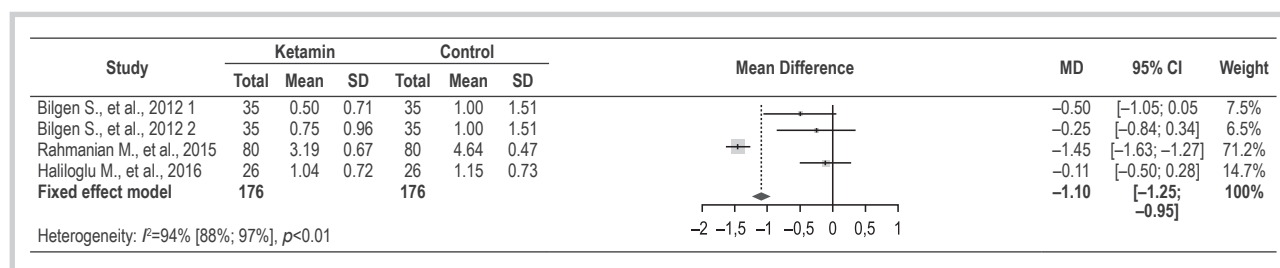


Рис. 8. Интенсивность послеоперационной боли через 12 ч после кесарева сечения.
 Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 8. Intensity of postoperative pain in 12 hours after cesarean section.
 Fixed-effect model.

ствуют о статистически значимой разности уровней боли по ВАШ/ЦРШ между показателями у пациенток группы кетамина и контрольной группы через 6—8 ч после операции КС (рис. 7).

У женщин группы кетамина средняя интенсивность боли была на 1,4 балла ниже (95% ДИ [-1,71; -1,10]) по сравнению с таковой у пациенток контрольной группы; 95% ДИ общей разности указывает на то, что накопленный обезболивающий эффект кетамина отличен от нулевого (см. рис. 7). Накопленная разность составила чуть менее 1,5 балла, 95% ДИ указывает на то, что средняя разность может приближаться к 2 баллам. Однако к результатам этого метаанализа надо относиться с осторожностью, поскольку он проведен на основе только 2 исследований, в которых к тому же получены результаты, не совпадающие друг с другом не только количественно, но и по содержанию: в исследовании М. Rahmanian и соавт. [17] разность статистически и клинически значима, тогда как в исследовании М. Haliloglu и соавт. [15] разность между средними оценками боли через 6—8 ч после операции и клинически, и статистически незначима. Поскольку первое исследование проведено на большем объеме выборки и его результаты точ-

нее, они имеют больший вес в общем рассмотрении, чем результаты второго исследования, которые менее точны вследствие меньшего объема выборки. Однако невозможно сказать, какое из исследований ближе к истине. Вероятно, может иметь значение тот факт, что в исследовании М. Haliloglu и соавт. [15] операция проводилась в условиях ОА, а в исследовании М. Rahmanian и соавт. [17] КС выполнено в условиях СА.

Интенсивность боли через 12 ч после КС

Через 12 ч после окончания операции показатели ВАШ/ЦРШ у пациенток, получавших кетамин, оказались ниже, чем у пациенток контрольной группы, однако в случае модели со случайными эффектами эта разность статистически незначима (95% ДИ [-1,40; 0,21]).

Для модели с фиксированным эффектом разность составляет 1 балл (-1,10 [-1,25; -0,95]), у пациенток группы кетамина средний уровень боли ниже, чем у пациенток контрольной группы, эффект статистически значим. К результату метаанализа, проведенного на модели с фиксированным эффектом, надо относиться с осторожностью, так как видно (рис. 8, 9), что 3 исследования указывают на от-

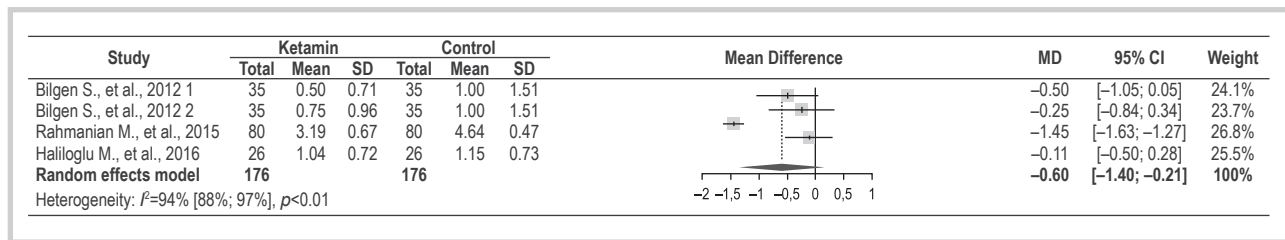


Рис. 9. Интенсивность послеоперационной боли через 12 ч после кесарева сечения.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 9. Intensity of postoperative pain in 12 hours after cesarean section.

Random-effect model.

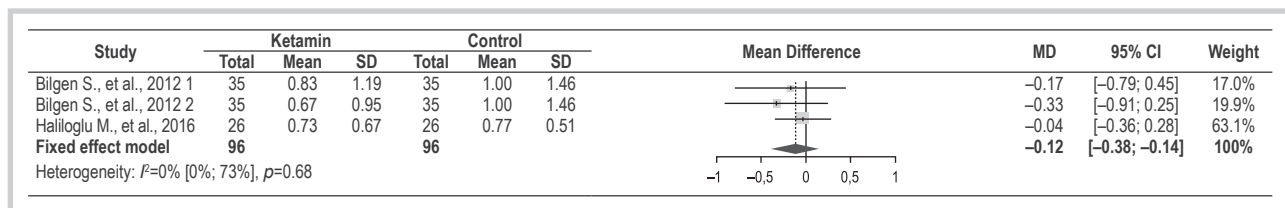


Рис. 10. Интенсивность послеоперационной боли через 18 ч после кесарева сечения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 10. Intensity of postoperative pain in 18 hours after cesarean section.

Fixed-effect model.

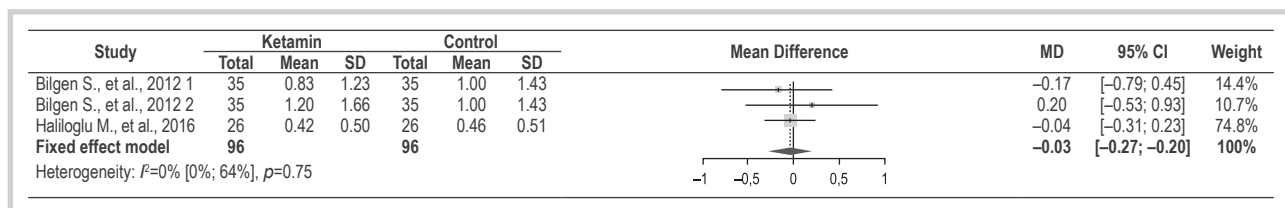


Рис. 11. Интенсивность послеоперационной боли через 24 ч после кесарева сечения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 11. Intensity of postoperative pain in 24 hours after cesarean section.

Fixed-effect model.

сутствие эффекта и лишь 1 — на его наличие. Это исследование имеет наибольший вес, поэтому модель с фиксированным эффектом дает такой статистический результат. Для прояснения этого вопроса необходимо провести больше оригинальных исследований.

Интенсивность боли через 18 ч после КС

Гетерогенность исходных исследований составила $I^2=0%$ [0%; 73%], поэтому в данном случае для проведения метаанализа использована только модель с фиксированным эффектом. Результаты свидетельствуют об отсутствии статистической и клинической значимости для разности уровней боли по ВАШ/ЦРШ между группой кетамина и контрольной группой через 18 ч после родоразрешения (рис. 10).

У пациенток группы кетамина средняя интенсивность боли была на 0,12 балла ниже (95% ДИ [-0,38; 0,14]) по сравнению с пациентками контрольной группы. 95% ДИ общей разности указывает на то, что накопленный обезболивающий эффект кетамина через 18 ч после операции можно считать нулевым. Достаточно хорошая согласованность исследований (низкая гетерогенность) отражается на форест-графике, где эффекты исследований расположены по одну сторону от визиру нулевого эффекта и не очень далеко отстоят друг от друга.

Интенсивность боли через 24 ч после КС

Для оценки интенсивности боли через 24 ч после окончания операции также использована только модель с фиксированным эффектом, учитывая низкую гетерогенность исследований ($I^2=0%$ [0%; 73%]). Результаты свидетельствуют об отсутствии статистической и клинической значимости для разности уровней боли по ВАШ/ЦРШ между группой кетамина и контрольной группой через 24 ч после абдоминального родоразрешения (рис. 11). У женщин группы кетамина средняя интенсивность боли была практически равна таковой у пациенток контрольной группы (-0,03 [-0,38; 0,14]); 95% ДИ общей разности также указывает на то, что накопленный обезболивающий эффект кетамина через 24 ч после операции можно считать нулевым. Достаточно хорошая согласованность исследований (низкая гетерогенность) отражается на форест-графике, где эффекты всех исследований расположены очень близко к визиру нулевого эффекта, а их 95% ДИ почти полностью перекрываются.

Результаты метаанализа вторичных контрольных точек

В данную часть метаанализа включены исследования, в которых представлены результаты изучения того, как влияет применение малых доз кетамина на частоту развития следующих побочных эффектов:

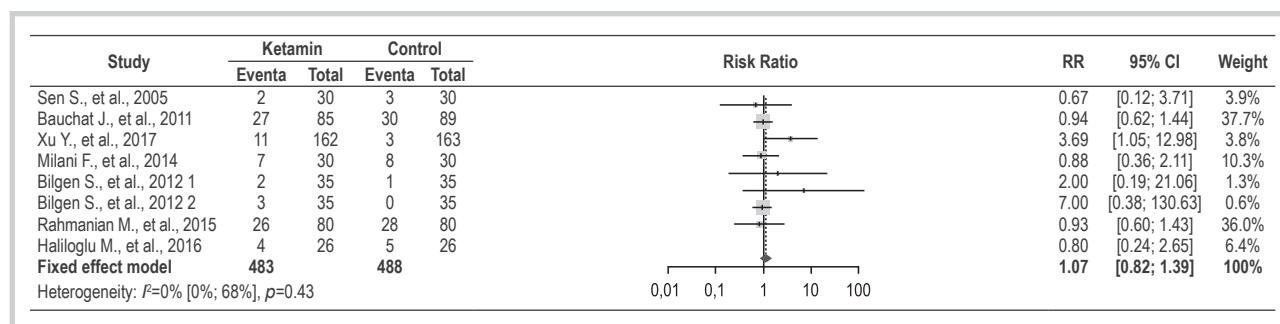


Рис. 12. Частота возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 12. Incidence of postoperative nausea and vomiting.

Fixed-effect model.

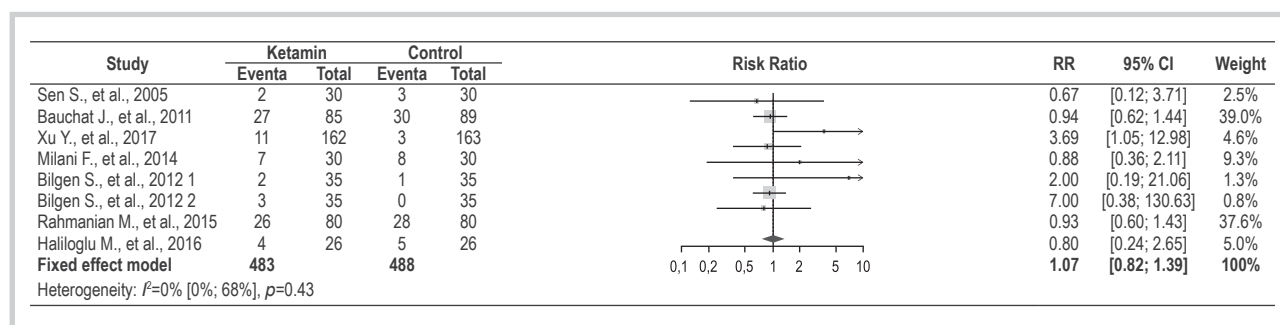


Рис. 13. Частота возникновения послеоперационной тошноты и рвоты.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 13. Incidence of postoperative nausea and vomiting.

Random-effect model.

- тошнота и рвота;
- галлюцинации;
- головная боль;
- нарушение зрения;
- кожный зуд.

Мерой эффекта является величина ОР, рассчитанная на основе частот, полученных в группе исследования и контрольной группе.

Из метаанализа исключена седация, поскольку только 2 исходных исследования содержали результаты в виде относительного риска. Перевести медианы по шкале Ramsay в частоты не представляется возможным, так как в исследовании недостаточно информации.

Тошнота и рвота

Гетерогенность 8 исследований, включенных в метаанализ риска развития тошноты и рвоты, статистически незначима ($p=0,43$), однако верхний предел индекса гетерогенности I^2 составляет 68%, поэтому мы провели анализ с помощью обоих вариантов моделей: с фиксированным эффектом (рис. 12) и со случайными эффектами (рис. 13).

Оба варианта дали почти идентичные результаты. Кумулятивный ОР составляет 1,0, что указывает на отсутствие влияния кетамина на риск развития тошноты и рвоты. Наибольшим весом в данном метаанализе обладают исследования J. Bauchat и соавт. [16] и M. Rahmanian и соавт. [17], результаты которых близки к 1. Наиболее отклоняющееся от общей тенденции исследование S. Bilgen и соавт. [14] проведено на значительно меньшей по объему выборке и в контрольной группе имеет 0 пациенток с тошнотой и рвотой, что заставляет

применять специальные методы для расчета ОР. Это приводит к существенной неточности данного исследования и снижению его вклада в общий накопленный эффект. По результатам метаанализа данной вторичной конечной точки можно утверждать, что нет доказательства влияния кетамина на частоту развития тошноты и рвоты после операции КС.

Галлюцинации

Метаанализ 4 исследований, представивших результаты по влиянию кетамина на риск развития галлюцинаций, показал, что они неоднородны (рис. 14). Гетерогенность составила 77%. В этой связи большего доверия заслуживают результаты метаанализа по модели со случайными эффектами (рис. 15). В обоих вариантах метаанализа данного события значение эффекта кетамина сходно: 7,5 и 6,6, однако во втором случае 95% ДИ очень большой и захватывает 1, что указывает на отсутствие статистической значимости полученного результата при использовании модели со случайными эффектами. Высокое значение кумулятивного ОР не позволяет отвергнуть гипотезу о существенно большем риске развития галлюцинаций у пациенток, получавших кетамин, но этот вопрос требует проведения оригинальных клинических исследований в большем количестве и в дальнейшем повторения метаанализа на их основе.

Головная боль

По результатам метаанализов риска развития головной боли в случае обоих вариантов моделей (рис. 16, 17) накопленный эффект практически равен 1, что указывает на отсутствие данных о влиянии кетамина на развитие этого ос-

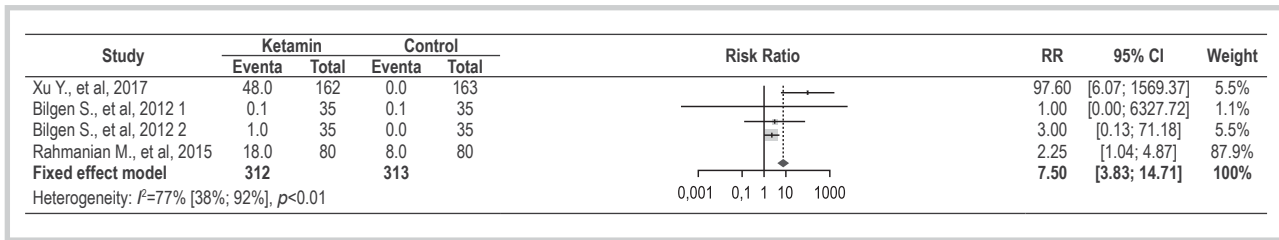


Рис. 14. Частота возникновения галлюцинаций.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 14. Incidence of hallucinations.

Fixed-effect model.

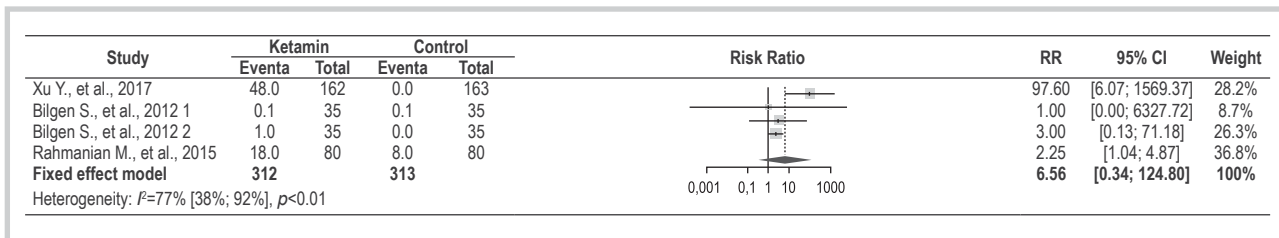


Рис. 15. Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения галлюцинаций.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 15. Forest plot. Effect of low-dose ketamine on the incidence of hallucinations.

Random-effect model.

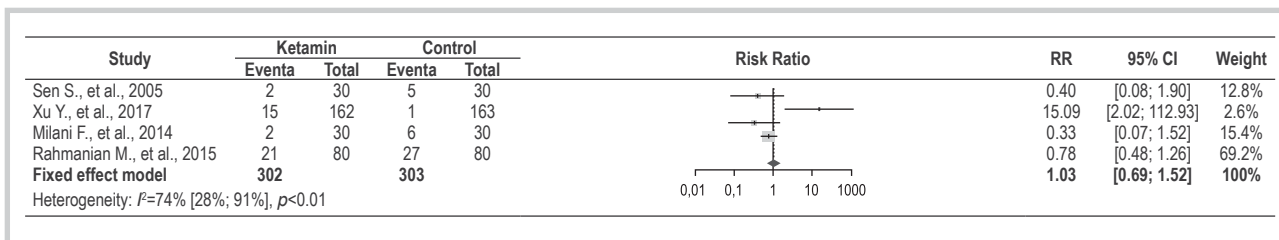


Рис. 16. Частота возникновения послеоперационной головной боли.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 16. Incidence of postoperative headache.

Fixed-effect model.

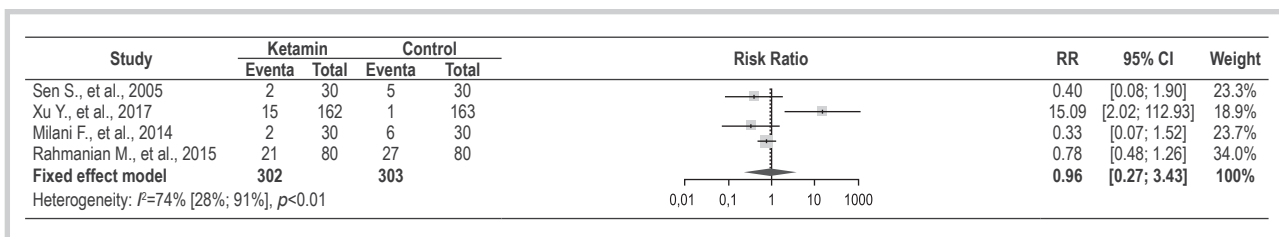


Рис. 17. Частота возникновения послеоперационной головной боли.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 17. Incidence of postoperative headache.

Random-effect model.

ложения. Следует отметить высокую гетерогенность исследований, созданную в основном за счет единственного выбивающегося из общего тренда исследования — Y. Xu и соавт. [18], в котором действие кетамина противоположно тому, что получено в остальных 3 исследованиях. Исключив данное исследование, можно получить накопленный эффект кетамина, указывающий на снижение частоты развития головной боли после КС, кроме того, гетероген-

ность исследований будет низкой и можно ожидать статистической значимости эффекта. Однако принятие решения об исключении противоречивого исследования Y. Xu и соавт. [18] из анализа не обосновано экспертами.

Нарушение зрения

К результатам метаанализа риска развития нарушения зрения необходимо относиться с осторожностью, поскольку

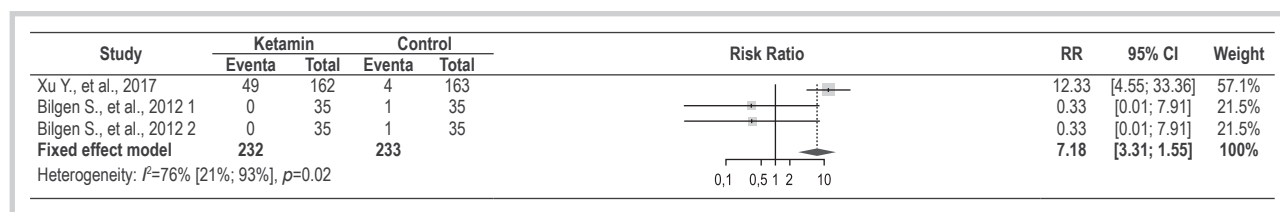


Рис. 18. Частота возникновения нарушения зрения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 18. Incidence of visual impairment.

Fixed-effect model.

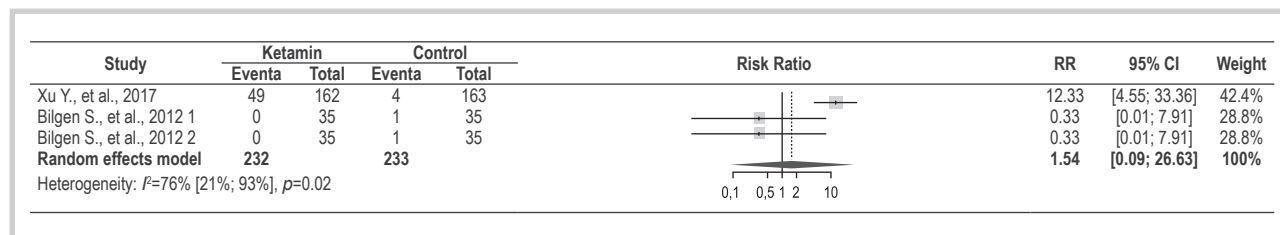


Рис. 19. Частота возникновения нарушения зрения.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 19. Incidence of visual impairment.

Random-effect model.

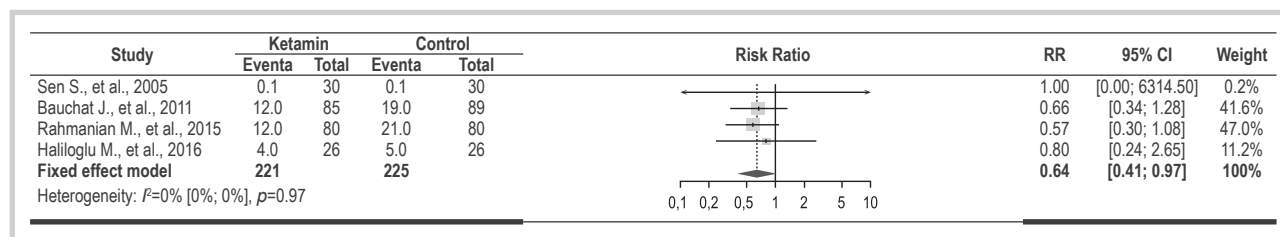


Рис. 20. Частота возникновения послеоперационного зуда.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 20. Incidence of postoperative pruritus.

Fixed-effect model.

ку включенные исследования крайне малочисленны и противоречат друг другу, на что указывает высокий индекс гетерогенности ($I^2=76%$) и что наглядно демонстрирует форе-ст-график (рис. 18).

Все выводы можно делать только на основании результатов, полученных на модели со случайными эффектами (рис. 19), но и они оставляют сомнения, так как 2 исследования S. Bilgen и соавт. [14] — это по факту 1 исследование с одной контрольной группой, но с двумя группами сравнения и направление эффекта, полученного в данном исследовании, противоположно тому, что получено в работе Y. Xu и соавт. [18]. Для ответа на вопрос о влиянии кетамина на нарушение зрения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Кожный зуд

Результаты проведенного метаанализа данной вторичной контрольной точки с использованием модели с фиксированным эффектом (рис. 20) указывают на статистически значимое снижение частоты развития послеоперационного зуда у пациенток, получавших кетамин. Кумулятивный ОР составляет 0,64, а 95% ДИ не включает 1 (нулевой эффект). Гетерогенность исследований равна 0%, что указы-

вает на высокую согласованность результатов исходных исследований ($p=0,97$). Таким образом, можно предполагать, что применение кетамина снижает риск развития послеоперационного зуда в среднем на 30—40% (вплоть до 60%) по сравнению с контрольной группой, в которой кетамин не применяли.

Результаты метаанализа влияния кетамина на оценку состояния новорожденного по шкале Апгар через 1 и 5 мин после родов

Гетерогенность 7 исследований, включенных в метаанализ влияния кетамина на развитие асфиксии новорожденного, оцениваемой по шкале Апгар через 1 мин после родов, статистически незначима ($p=0,41$), однако верхний предел индекса гетерогенности I^2 составляет 71%, поэтому мы провели анализ с помощью обоих вариантов моделей: с фиксированным эффектом и со случайными эффектами (рис. 21, 22). Оба варианта дали почти идентичные результаты. Накопленная разность средних значений оценок по шкале Апгар через 1 мин составляет $-0,05$, что указывает на отсутствие влияния кетамина на изучаемый параметр, 95% ДИ узок и практически симметричен относительно нулевого эффекта. Все результаты,

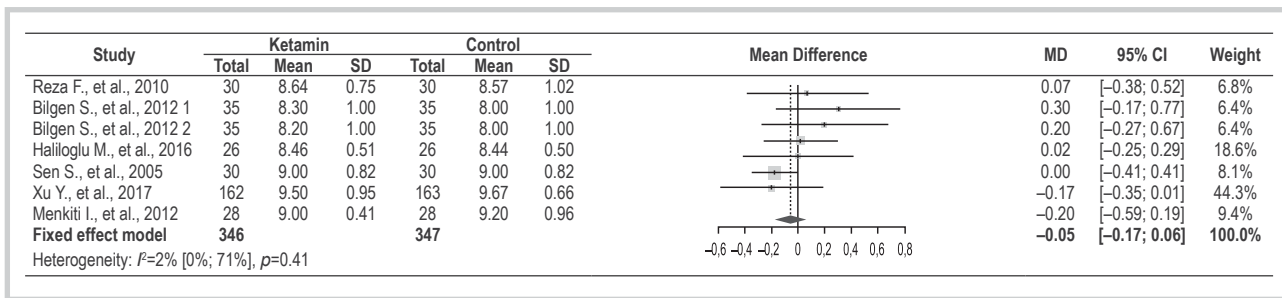


Рис. 21. Показатели новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 21. Apgar score at the 1st minute after birth.

Fixed-effect model.

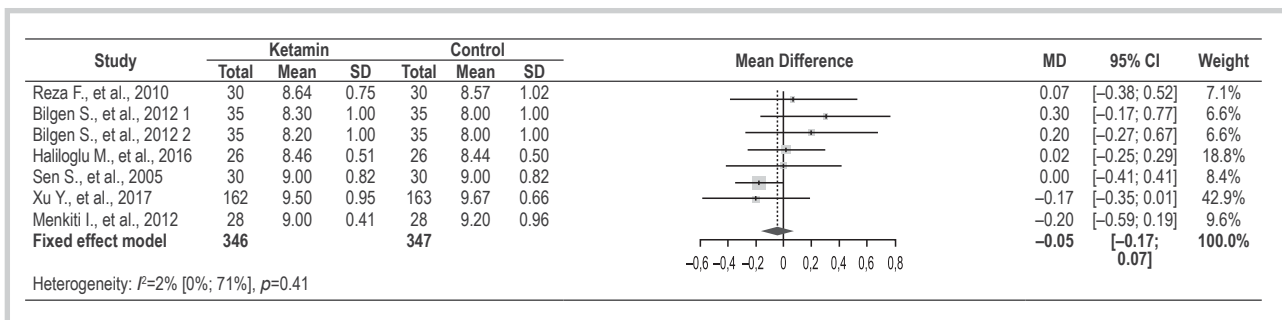


Рис. 22. Показатели новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения.

Модель со случайными эффектами.

Fig. 22. Apgar score at the 1st minute after birth.

Random-effect model.

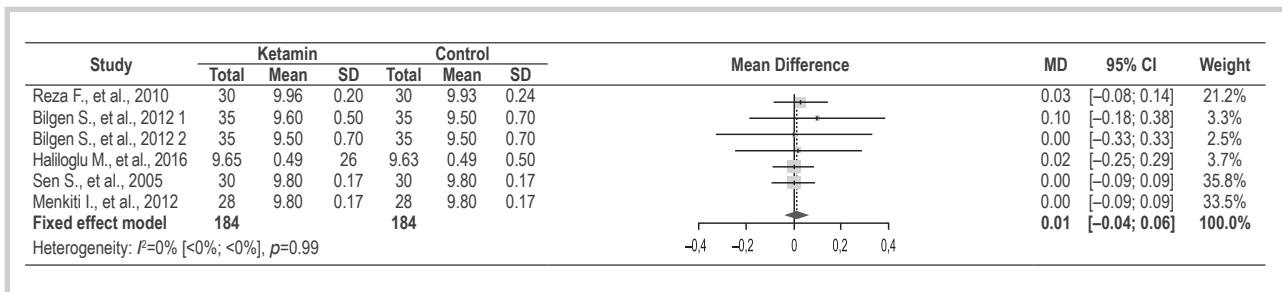


Рис. 23. Показатели новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте после рождения.

Модель с фиксированным эффектом.

Fig. 23. Apgar score at the 5th minute after birth.

Fixed effect model.

полученные в ходе метаанализа, позволяют утверждать, что использование малых доз кетамина не влияет на развитие асфиксии новорожденного, оцениваемой по шкале Апгар через 1 мин после родов.

Шесть исследований, представивших результаты по влиянию кетамина на оценку степени асфиксии новорожденного по шкале Апгар через 5 мин после родов, имели нулевую гетерогенность, по этой причине проведен только 1 вариант метаанализа — по модели с фиксированным эффектом (рис. 23). Накопленная разность средних значений оценок по шкале Апгар через 5 мин составила 0,01, что вместе с полученным 95% ДИ, включающим 0, позволяет утверждать: малые дозы кетамина не оказывают влияния на развитие асфиксии у новорожденных, оцениваемой по шкале Апгар через 5 мин после родов.

Дискуссия

Кетамин активно обсуждается в литературе не только как хорошо известный препарат для наркоза, но и как средство для возможного решения широкого спектра задач в периоперационном периоде: профилактики гипералгезии [31], в том числе за счет противовоспалительного эффекта [32], предупреждения дрожи [25, 26], тошноты и рвоты [27, 28], постпункционной головной боли [13], послеоперационных депрессивных расстройств [29, 30]. Представляет интерес использование кетамина для лечения психических заболеваний [33–36].

В крупном Кокрейновском обзоре, опубликованном R. Vell и соавт. в 2006 г. [37] и включающем 37 РКИ (2240 участников), выполненных на популяции пациентов

старше 18 лет, перенесших различные хирургические вмешательства (от плановой амбулаторной хирургии до гистерэктомии), показано, что кетамин в субанестетической дозе снижает потребность в морфине в первые 24 ч после операции. Кетамин также уменьшает ПОТР ($p=0,001$). Побочные эффекты незначительны или отсутствуют [37]. В данном обзоре изучались внутривенный и эпидуральный пути введения кетамина, препарат вводили как болюсно, так и в виде продленной инфузии, в том числе с использованием устройств для контролируемой пациентом анальгезии.

В Кокрейновском обзоре E. Vrinck и соавт., опубликованном в 2018 г., изучалось только внутривенное введение низких доз кетамина (болюсно 0,25–1 мг на 1 кг массы тела, продленная инфузия — 2–5 мкг на 1 кг массы тела в минуту) [31]. В обзор включено 130 исследований с 8341 участником. Введение кетамина снижало послеоперационное потребление опиоидов, показатели боли в покое и при движении через 24 ч и 48 ч после оперативного вмешательства. Авторы отмечают, что побочные эффекты со стороны центральной нервной системы не различались между группами кетамина и контрольной. Кетамин также уменьшал ПОТР с 27% при плацебо до 23% в группе кетамина (OR=0,88; 95% ДИ 0,81–0,96). Проведенные метаанализы также доказали эффективность кетамина в обезболивании пациентов, перенесших операцию на позвоночнике [38], лапароскопическую холецистэктомию [39], болезненные ортопедические вмешательства [40].

J. Riddell и соавт. пришли к выводу, что кетамин значительно снижал общее потребление опиоидов и уровень боли по шкале ВАШ через 24 ч и 48 ч после болезненных ортопедических вмешательств, а также удлинял период времени до первого приема опиоидов [40].

F. Ye и соавт. обнаружили, что существуют статистически значимые различия в оценке послеоперационной боли и потребности в опиоидах в группах кетамина и контрольной через 12 ч, 24 ч и 48 ч после лапароскопической холецистэктомии [39]. A. Pendi и соавт., проведя метаанализ 14 РКИ, обнаружили, что пациенты группы кетамина демонстрировали меньшее кумулятивное потребление эквивалента морфина через 4 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после операции на позвоночнике и более низкие показатели послеоперационной боли через 6 ч, 12 ч и 24 ч. Частота побочных эффектов статистически значимо не различалась между группами [38]. В то же время ряд проведенных метаанализов не продемонстрировал эффективности внутривенного введения кетамина в уменьшении интенсивности послеоперационной боли и потребления опиоидов. D. Michelet и соавт., выполнив анализ 11 РКИ, изучавших периоперационное введение кетамина детям в возрасте от 6 мес до 16 лет, не обнаружили анальгетического эффекта и уменьшения потребности в опиоидах [41]. В данном метаанализе нет данных об увеличении частоты психотических осложнений, а также тошноты и рвоты в группе кетамина. Авторы допускают, что полученные результаты могут быть связаны с недостаточной мощностью метаанализа, включающего 478 пациентов (по 239 в группах кетамина и контрольной), а также меньшей чувствительностью детей к кетамину по сравнению со взрослыми пациентами. Данные D. Michelet и соавт. [41] не согласуются с результатами метаанализа S. Dahmani и соавт. [42], в котором продемонстрировано, что кетамин эффективен в снижении интенсивности боли в палате пробуждения и потребности в анальгетиках, но не влиял на раннюю (6–24 ч) интенсивность боли и потребность в анальгетиках.

Особый интерес представляет изучение возможности применения кетамина у пациенток акушерского профиля [43].

Единственный проведенный до настоящего времени метаанализ, посвященный изучению анальгетической эффективности кетамина после операции КС, выполнен М. Heesen и соавт. в 2015 г. [6]. В обзор вошли 12 исследований с участием 953 пациентов. Авторы провели метаанализ по следующим контрольным точкам: время до первого запроса на обезбоживание, суммарное потребление морфина, боль в покое через 2 ч после операции. Исследователи пришли к выводу, что кетамин способен усиливать послеоперационное обезбоживание после КС, выполненного в условиях СА. В отношении использования ОА такие данные не получены. Авторы сообщают об отсутствии различий в частоте возникновения побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, зуд, психомиметические эффекты, между группами кетамина и контрольной [6]. Данное исследование имеет ряд ограничений: наблюдается гетерогенность в отношении доз кетамина, в частности в 3 РКИ фигурируют дозы кетамина 1 мг на 1 кг массы тела, что выходит за пределы субанестетического диапазона, а в 1 из РКИ [35] используется изомер кетамина S-кетамин, который является более сильным и более реактогенным по сравнению с рацемическим кетаминном. В обзор также включено РКИ, в котором анальгетический эффект не изучался [25]. С учетом указанных ограничений нами выполнен систематический обзор, в который вошли 18 РКИ с участием 2703 пациенток, и изучен широкий спектр благоприятных эффектов кетамина [7].

Есть несколько потенциальных ограничений в нашем метаанализе. Включены только 11 РКИ с относительно небольшими размерами выборки. Отмечалась высокая гетерогенность исследований, что, вероятно, можно объяснить различием доз и схем введения кетамина в экспериментальных группах разных РКИ, временем регистрации интенсивности боли, разным этническим и возрастным составом экспериментальных и контрольных групп. Учитывая небольшое количество включенных РКИ, анализ подгрупп не проводили. Различные дозы внутривенного кетамина в экспериментальных группах могут повлиять на результаты. Важно отметить, что ряд РКИ содержал только графическое представление результатов, что сделало невозможным включение их в метаанализ и статистическую обработку [8–11, 16]. Тем не менее хотелось бы остановиться на результатах данных публикаций подробнее. K. Ghazi Saidi и A. Najirouh продемонстрировали, что кетамин статистически значимо снижал промежуток времени до первого запроса на анальгезию, среднюю дозу морфина за первые 24 ч после операции, уровень боли по ВАШ в течение 24 ч после операции ($p<0,001$ для всех показателей) [8]. F. Reza и соавт. пришли к выводам, что кетамин снижает потребление морфина в течение первых 2 ч после операции ($p<0,01$) и не влияет на потребность в опиоидах и уровень боли в последующие 22 ч [9]. J. Vauchet и соавт. не обнаружили снижения уровня боли по ЦРШ в первые 24 ч после операции на фоне периоперационного введения кетамина [16]. I. Menkiti и соавт. продемонстрировали, что кетамин уменьшает уровень боли по ВАШ в течение 120 мин после операции ($p=0,022$) и потребность в обезболивании в первые сутки после операции ($p<0,001$) [10]. В РКИ F. Milani и соавт. в группе кетамина отмечалось уменьшение потребности в опиоидах в первые сутки после КС, при этом не наблюдалось снижения уровня боли по шкале ВАШ [11].

В связи с малым количеством и неоднородностью результатов нам не удалось провести метаанализ, касающийся эффективности кетамина в отношении профилактики хронической боли. В 2 РКИ, включенных в наш метаанализ, продемонстрировано, что кетамин может уменьшать уровень боли в позднем послеоперационном периоде: через 2 нед после операции [16] и через 6 нед после операции [18].

Для создания адекватного протокола обезболивания и предупреждения потенциальных побочных эффектов необходимо проведение в дальнейшем высококачественных РКИ с большими объемами выборки.

Выводы

Внутривенное введение субанестетических доз кетамина в периоперационном периоде кесарева сечения статистически значимо снижает интенсивность боли в первые 6 ч после операции. Не получены убедительные данные, свидетельствующие о различиях в уровне боли у пациентов групп кетамина и контрольной в период 12–24 ч после кесарева сечения. Кетамин в субанестетических дозах статистически значимо снижает в послеоперационном периоде риск возникновения зуда, не влияет на частоту разви-

тия тошноты и рвоты, головной боли. Введение кетамина в субанестетической дозе до извлечения плода не повышает частоту развития асфиксии новорожденного. Требуются дополнительные исследования для уточнения влияния кетамина в субанестетических дозах на частоту возникновения галлюцинаций и нарушения зрения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Шиндяпина Н.В., Шифман Е.М., Маршалов Д.В.

Сбор и обработка материала — Шиндяпина Н.В., Маршалов Д.В.

Статистический анализ данных — Шифман Е.М.

Написание текста — Шиндяпина Н.В., Шифман Е.М., Маршалов Д.В.

Редактирование — Маршалов Д.В., Кулигин А.В.

Благодарность. Авторы выражают особую благодарность профессору К.М. Лебединскому за ценные замечания и предложения, помощь в подготовке статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, Macedo CR, Sarmento Vasconcelos V, de Souza Pedrosa A, Torloni MR. Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after caesarean section. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10(10):CD011562. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011562.pub2>
- Sutton CD, Carvalho B. Optimal pain management after cesarean delivery. *Anesthesiology Clinics*. 2017;35(1):107-124. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.09.010>
- Tornero Tornero C, Fernández Rodríguez LE, Orduña Valls J. Multimodal analgesia and regional anaesthesia. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. 2017;64(7):401-405. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.01.008>
- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordon-GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Current Pain and Headache Reports*. 2017;21(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0607-y>
- Lee EN, Lee JH. The effects of low-dose ketamine on acute pain in an emergency setting: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165461. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165461>
- Heesen M, Böhmer J, Brinck EC, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(4):414-426. <https://doi.org/10.1111/aas.12468>
- Шиндяпина Н.В., Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Кулигин А.В. Клинические эффекты внутривенного введения низких доз кетамина в акушерстве: систематический обзор. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;2:104-121. Shindyapina NV, Marshalov DV, Shifman EM, Kuligin AV. Clinical effects of low-dose ketamine intravenous administration in obstetrics: a systematic review. *Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova*. 2020;2:104-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474x-2020-2-104-121>
- Ghazi Saidi K, Hajipour A. Effects of preemptive Ketamine on post-cesarean analgesic requirement. *Acta Medica Iranica*. 2002;40(2):100-103.
- Reza FM, Zahra F, Esmaeel F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *The Clinical Journal of Pain*. 2010;26(3):223-226. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181b1bf86d>
- Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2012;21(3):217-221. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.04.004>
- Milani F, Haryalchi K, Sharami SH, Faraji R, Asgharnia M, Salamat F. The Effect of Low Dose Ketamine (Preemptive Dose) on Postcesarean Section Pain Relief. *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences*. 2014;3(2):97-100. <https://doi.org/10.4103/2278-960x.140070>
- Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low-dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *European Journal of Anaesthesiology*. 2005;22(7):518-523. <https://doi.org/10.1017/s026502150500089x>
- Zangouei A, Zahraei SAH, Sabertanha A, Nademi A, Golafshan Z, Zangouei M. Effect of low-dose intravenous ketamine on revention of headache after spinal anesthesia in patients undergoing elective cesarean section: A double-blind clinical trial study. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2019;9(6):e97249. <https://doi.org/10.5812/aapm.97249>
- Bilgen S, Köner O, Türe H, Menda F, Fiçioğlu C, Aykaç B. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following Caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anestesiologica*. 2012;78(4):442-449. <https://doi.org/10.1097/00003643-201106001-00507>
- Haliloglu M, Ozdemir M, Uztur N, Cenksoy PO, Bakan N. Perioperative low-dose ketamine improves postoperative analgesia following Cesarean delivery with general anesthesia. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(6):962-966. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1027190>
- Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2011;20(1):3-9. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000410821.83787.b4>
- Rahmanian M, Leysi M, Hemmati AA, Mirmohammadkhani M. The effect of low-dose intravenous ketamine on postoperative pain following cesarean section with spinal anesthesia: a randomized clinical trial. *Oman Medical Journal*. 2015;30(1):11-16. <https://doi.org/10.5001/omj.2015.03>

18. Xu Y, Li Y, Huang X, Chen D, She B, Ma D. Single bolus low-dose of ketamine does not prevent postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(5):1167-1174. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4334-8>
19. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Practice and Research. Clinical Anaesthesiology*. 2017;31(1):69-79. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.01.003>
20. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB; APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(10):950-966. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15040465>
21. Landau R, Bollag L, Ortner C. Chronic pain after childbirth. *International Journal of Obstetric Anaesthesia*. 2013;118(1):143-151. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2013.01.008>
22. Gadsden J, Hart S, Santos AC. Post-cesarean delivery analgesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005;101(5S):62-69. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000177100.08599.c8>
23. Chen HP, Sung WC, Hui YL, Hui CK. Anesthetic management of a repeat cesarean section in a parturient with severe peripartum cardiomyopathy requiring ECMO in a previous pregnancy: a case report. *Chang Gung Medical Journal*. 2011;34(6 suppl):28-33. [https://doi.org/10.1016/s0959-289x\(03\)00052-9](https://doi.org/10.1016/s0959-289x(03)00052-9)
24. Mei W, Jin C, Feng L, Zhang Y, Luo A, Zhang C, Tian Y. Bilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block combined with ilioinguinal-iliohypogastric nerve block for cesarean delivery anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;113(1):134-137. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31821891e2>
25. Kose EA, Honca M, Dal D, Akinci S. B, Aypar U. Prophylactic ketamine to prevent shivering in parturients undergoing Cesarean delivery during spinal anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2013;25(4):275-280. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2012.11.014>
26. Lema GF, Gebremedhn EG, Gebregzi AH, Desta YT, Kassa AA. Efficacy of intravenous tramadol and low-dose ketamine in the prevention of post-spinal anesthesia shivering following cesarean section: a double-blind, randomized control trial. *International Journal of Women's Health*. 2017;9:681-688. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s139655>
27. Shabana AM, Nasr ES, Moawad HE. Effect of ketamine on intraoperative nausea and vomiting during elective caesarean section under spinal anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomized double blinded study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2012;28(2):169-174. <https://doi.org/10.1016/j.ejga.2012.02.001>
28. Modir H, Moshiri E, Kamali A. Prophylactic efficacy of dexamethasone, ketamine and dexmedetomidine against intra- and postoperative nausea and vomiting under spinal anesthesia. *Formosan Journal of Surgery*. 2019;52(1):17. https://doi.org/10.4103/fjs.fjs_37_18
29. Loripoor M, Kazemi M. *The effect of ketamine for general anesthesia in caesarean section on postpartum depression*. Gynecology and Obstetrics Theme: AB 02 Clinical obstetrics/Sub-Theme: AB 2.1 Antenatal and Postnatal Care. 2018;FCS320. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12582>
30. Ma JH, Wang SY, Yu HY, Li DY, Luo SC, Zheng SS, Wan LF, Duan KM. Prophylactic use of ketamine reduces postpartum depression in Chinese women undergoing cesarean section. *Psychiatry Research*. 2019;279:252-258. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.026>
31. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;12(12):CD012033. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012033.pub4>
32. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and Analgesia*. 2012;115(4):934-943. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182662e30>
33. Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesthesia and Analgesia*. 2002;95(1):114-118. <https://doi.org/10.1097/00000539-200207000-00020>
34. Mashour GA, Ben Abdallah A, Pryor KO, El-Gabalawy R, Vlisides PE, Jacobsohn E, Lenze E, Maybrier HR, Veselis RA, Avidan MS; PODCAST Research Group. Intraoperative ketamine for prevention of depressive symptoms after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(5):1075-1083. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.030>
35. Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M, Lee Y, Subramaniepillai M, McIntyre RS. Oral Ketamine for Depression: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2019;80(3):18r12475. <https://doi.org/10.4088/jcp.l8r12475>
36. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrrough JW, Feder A, Sos P, Wang G, Zarate CA Jr, Sanacora G. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(2):150-158. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040472>
37. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1):CD004603. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004603.pub2>
38. Pendi A, Field R, Farhan SD, Eichler M, Bederman SS. Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Spine*. 2018;43(5):299-307. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000002318>
39. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(51):e9147. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009147>
40. Riddell JM, Trummel JM, Onakpoya IJ. Low-dose ketamine in painful orthopaedic surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(3):325-334. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.043>
41. Michelet D, Hilly J, Skhiri A, Abdat R, Diallo T, Brasher C, Dahmani S. Opioid-sparing effect of ketamine in children: a meta-analysis and trial sequential analysis of published studies. *Pediatric Drugs*. 2016;18(6):421-433. <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0196-y>
42. Dahmani S, Michelet D, Abback PS, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, Mantz J. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatric Anaesthesia*. 2011;21(6):636-652. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03566.x>
43. Suppa E, Valente A, Catarci S, Zanfini BA, Draisci G. A study of low-dose S-ketamine infusion as "preventive" pain treatment for cesarean section with spinal anesthesia: benefits and side effects. *Minerva Anestesiologica*. 2012;78(7):774-781.

Поступила 30.10.2020

Received 30.10.2020

Принята к печати 12.12.2020

Accepted 12.12.2020