

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1267>

Научная статья



Эффективность внутривенной инфузии кетамина и лидокаина в схеме мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде у детей

В.В. Базылев, К.Т. Щеглова, М.П. Чупров, А.И. Магилевец

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, Россия

Аннотация

Актуальность. Совершенствование схем мультимодальной анестезии представляет клинический интерес ввиду возможности снижения доз вводимых наркотических анальгетиков и более ранней активизации пациентов в послеоперационном периоде.

Цель — оценить эффективность внутривенной инфузии кетамина и лидокаина в схеме мультимодальной аналгезии у детей до года после кардиохирургических операций.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое исследование вошли 122 ребенка в возрасте до 1 года, разделенные на три группы: в первой группе ($n = 40$) послеоперационное обезболивание включало комбинацию фентанила и кетамина, во второй ($n = 41$) — инфузию лидокаина в комбинации с фентанилом, в третьей ($n = 41$) — стандартную аналгезию (фентанил). Медиана возраста на момент операции составила 4,0 мес. у пациентов первой группы, 4,5 мес. — во второй, и 4,0 мес. — в третьей. Проанализированы анатомические, демографические и клиничко-лабораторные показатели у пациентов на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Интенсивность боли по шкале Neonatal Infant Pain Scale ни на одном из этапов исследования не отличалась между группами. Средняя доза фентанила была вдвое выше у пациентов третьей группы и составила 1,6 мкг/(кг·ч) против 0,5 мкг/(кг·ч) в первой группе и 0,6 мкг/(кг·ч) — во второй. Пациенты второй группы имели меньшую продолжительность искусственной вентиляции легких при межгрупповом сравнении. Побочных эффектов применения лидокаина зафиксировано не было, у 35 % пациентов, получавших кетамин, отмечалась гиперсаливация.

Выводы. Инфузия кетамина в качестве адъюванта мультимодальной аналгезии обеспечивает адекватный анальгетический эффект без значимого влияния на гемодинамику и позволяет снизить дозу опиоидов. Внутривенная инфузия лидокаина в качестве компонента мультимодальной аналгезии после операций на сердце у детей оказывает дополнительный опиоидосберегающий эффект и сокращает время искусственной вентиляции легких. Применение лидокаина в дозе 1 мг/(кг·ч) не сопровождается развитием побочных эффектов.

Ключевые слова: инфузия лидокаина; кетамин; дети; мультимодальная аналгезия; кардиохирургические операции.

Как цитировать:

Базылев В.В., Щеглова К.Т., Чупров М.П., Магилевец А.И. Эффективность внутривенной инфузии кетамина и лидокаина в схеме мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 3. С. 361–370. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1267>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1267>

Research Article

Efficiency of intravenous infusion of ketamine and lidocaine as part of multimodal analgesia in the postoperative period in children

Vladlen V. Bazylev, Klara T. Shcheglova, Maxim P. Chuprov, Anton I. Magilevets

Federal Center of cardiovascular surgery, Penza, Russia

Abstract

BACKGROUND: The improvement of multimodal anesthesia schemes is of clinical interest because of the possibility of reducing the doses of narcotic analgesics and the earlier mobilization of patients postoperatively.

AIM: To evaluate the efficiency of intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvants for multimodal analgesia in children aged <1 year after cardiac surgery.

MATERIALS AND METHODS: A prospective single-center study included 122 children aged <1 year, who divided into three groups: group 1, postoperative pain management included a combination of fentanyl and ketamine ($n = 40$); group 2 ($n = 41$), lidocaine infusion in combination with fentanyl; group 3 ($n = 41$), standard analgesia (fentanyl). The median ages at the time of surgery were 4.0, 4.5, and 4.0 months in groups 1, 2, and 3, respectively. Anatomical, demographic, clinical, and laboratory parameters were analyzed before surgery and early after surgery.

RESULTS: The pain intensity according to the Neonatal Infant Pain Scale did not differ among the groups at any stage of the study. The average dose of fentanyl was twice as high in group 3 at 1.6 mcg/kg/h compared with 0.5 mcg/kg/h in group 1 and 0.6 mcg/kg/h in group 2. Group 2 had a shorter duration of mechanical ventilation in an intergroup comparison. The side effects of lidocaine were not recorded, and hypersalivation was noted in 35% of the patients who were treated with ketamine.

CONCLUSIONS: Ketamine infusion as an adjuvant to multimodal analgesia provides an adequate analgesic effect without a significant effect on hemodynamics and allows a reduction in the dose of opioids. The intravenous infusion of lidocaine as a component of multimodal analgesia after cardiac surgery in children has an additional opioid-sparing effect and reduces the mechanical ventilation time. The use of lidocaine at a dose of 1 mg/kg/h is not accompanied by side effects.

Keywords: lidocaine infusion; ketamine; children; multimodal analgesia; cardiac surgery.

To cite this article:

Bazylev VV, Shcheglova KT, Chuprov MP, Magilevets AI. Efficiency of intravenous infusion of ketamine and lidocaine as part of multimodal analgesia in the postoperative period in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(3):361–370. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic1267>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Важный фактор ведения пациентов после кардиохирургических операций — это оптимальная аналгезия и седация, обязательным компонентом которой считаются опиоиды [1, 2]. Применение наркотических анальгетиков сопряжено с рядом нежелательных побочных эффектов, таких как угнетение дыхания и кашлевого рефлекса, моторики кишечника, развитие толерантности, а широко назначаемые в настоящее время седативные препараты обладают негативными гемодинамическими эффектами, особенно значимыми для кардиохирургических пациентов [3, 4].

Из разрешенных к применению в педиатрии в нашей стране наркотических анальгетиков оптимальным является фентанил, известный еще с 1963 г., а самым «новым» седативным препаратом — дексмедетомидин, первое упоминание о применении которого у детей датируется 2002 г. [5, 6]. Несмотря на отсутствие новых фармакологических препаратов поиск альтернативных методов аналгезии и седации продолжается [1, 3]. Концепция мультимодальной аналгезии (ММА) предполагает назначение нескольких анальгетиков с различными механизмами действия, что позволяет достигнуть эффективного обезболивания при применении меньших доз лекарственных средств и избежать развития нежелательных побочных эффектов [5]. В качестве компонентов безопиоидной ММА перспективным признано применение дексмедетомидина, кетамина в субанестетических дозах, лидокаина внутривенно, габапентина, инфузии магния сульфата, нестероидных противовоспалительных средств [7].

Безопасность внутривенной инфузии лидокаина у детей в качестве адьюванта ММА неоднократно подтверждена, в том числе в исследованиях с определением концентрации действующего вещества в плазме, также помимо анальгетического были получены и другие положительные эффекты (восстановление функций желудочно-кишечного тракта) [8–10].

Кетамин длительное время широко используется в педиатрии для процедурной седации и обезболивания, но вот уже два десятилетия, с 1990 г., продленная инфузия кетамина применяется как компонент ММА [11–14]. В отличие от других седативных средств кетамин вызывает минимальное угнетение дыхания и не подавляет гортанные рефлексы. За счет ингибирования обратного захвата катехоламинов кетамин оказывает симпатомиметическое действие, умеренно увеличивая частоту сердечных сокращений, артериальное давление (АД) и сердечный выброс [12]. Подобные эффекты, а также поиск альтернативных методов обезболивания и седации вызывают интерес к применению продленной инфузии кетамина у детей после кардиохирургических операций.

Цель исследования — оценить эффективность внутривенной инфузии кетамина и лидокаина в схеме мультимодальной аналгезии у детей до года после кардиохирургических операций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное одноцентровое исследование было включено 122 ребенка в возрасте до 1 года, прооперированных по поводу врожденных пороков сердца (ВПС) на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ) Минздрава России в Пензе в период с декабря 2019 по декабрь 2021 г. Предварительно исследование было одобрено этическим комитетом учреждения и проводилось в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practice), протокол № 48 от 16.01.2019.

Критерии включения: возраст пациента от 0 до 1 года, операция на сердце и сосудах, как с применением искусственного кровообращения (ИК), так и без него, добровольное информированное согласие родителей или законных представителей на проведение исследования с применением препарата off-label. Применение лидокаина внутривенно с целью аналгезии не зарегистрировано в инструкции к препарату, поэтому его назначение регламентировалось врачебной комиссией после информирования родителей или законных представителей о цели назначения препарата, возможных побочных эффектах и существующих альтернативных лекарственных средствах.

Критерии исключения: отказ родителей или законных представителей от проведения исследования с применением препарата off-label, лекарственная непереносимость лидокаина или кетамина, нарушение протокола исследования, развитие побочных эффектов (судороги, нарушения проводимости). Из общего числа пациентов были сформированы три группы: в первую группу ($n = 40$) вошли пациенты, послеоперационное обезболивание у которых включало комбинацию фентанила и кетамина, во вторую ($n = 41$) включены пациенты, которым назначали инфузию лидокаина в комбинации с фентанилом, третью группу ($n = 41$) составили пациенты, получавшие только стандартную аналгезию (фентанил и нестероидные противовоспалительные средства). Группы были сопоставимы по анатомо-демографическим характеристикам, тяжести ВПС и сложности оперативного вмешательства.

Медиана возраста на момент операции составила 4,0 мес. у пациентов первой группы, 4,5 мес. — во второй, и 4,0 мес. — в третьей группе.

Проанализированы анатомические, демографические, клинико-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методы исследования включали анамнестические данные — возраст, пол, вес; клинические критерии — длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительность использования катехоламинов, уровень АД, частота сердечных сокращений (ЧСС),

инотропное число, время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), характер послеоперационных осложнений, побочное действие препаратов; данные лабораторной диагностики — общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень кортизола.

Операции выполняли как с применением ИК, так и без него, при этом ИК осуществлялось без использования гипотермии. Анестезиологическое обеспечение оперативных вмешательств, ИК и защиту миокарда проводили в соответствии с внутренними протоколами ФЦССХ (Пенза). Индукция в анестезию осуществлялась введением пропофола в суммарной дозе до 2–2,5 мг/кг. В качестве миорелаксанта использовали рокуроний 0,6–1 мг/кг. Для поддержания анестезии использовали ингаляционный анестетик севофлуран 0,5–1,2 минимальной альвеолярной концентрации и внутривенно наркотический анальгетик фентанил в дозе 5–7 мкг/кг, перед наиболее болезненными этапами операции: кожный разрез, стернотомия, разведение перикарда и в начале ИК, когда в результате массивной гемодилюции значительно снижаются концентрации препаратов в крови. ИК проводили на Terumo Advanced Perfusion System 1 по схеме: аорта – верхняя полая вена – нижняя полая вена, в нормотермическом режиме при объемной скорости перфузии 80–150 мл/(кг·мин) и перфузионном давлении 20–50 мм рт. ст. Отключение от ИК осуществлялось при стабильной гемодинамике и удовлетворительных показателях газов артериальной и венозной крови. За 15–20 мин до окончания операции прекращалась подача ингаляционного анестетика, в схему обезболивания вводили ненаркотический анальгетик (как правило, парацетамол в дозе 15 мг/кг внутривенно).

Оценивалась длительность ИК, ишемии миокарда. Сложность хирургической коррекции определяли по шкале Аристотеля. Регистрацию клинико-лабораторных показателей проводили при поступлении пациента из операционной в ОРИТ, через 12 и 24 ч.

Пациенты всех трех групп также получали нестероидные противовоспалительные средства — парацетамол в дозе 25–30 мг ректально каждые 6 ч. Дозирование фентанила осуществлялось в режиме титрования во всех группах, в первой и второй стартовая доза была минимальной рекомендованной 1 мкг/(кг·ч), в третьей — 2 мкг/(кг·ч), с постепенным последующим снижением на 0,1 мкг/(кг·ч) каждые 2–3 ч при достижении адекватного обезболивания. Введение фентанила продолжалось 10–12 ч после операции. Если состояние пациента требовало пролонгированной глубокой медикаментозной седации, инфузию фентанила продолжали до 24–48 ч в дозе 0,3–0,5 мкг/(кг·ч). Кетамин назначали в субанестетической дозе 0,5 мг/(кг·ч), лидокаин – в дозе 1 мг/(кг·ч) (без изменения дозировки) на 24 ч или до момента перевода из ОРИТ [14].

Протоколом исследования предполагалась отмена препарата (кетамин, лидокаин) при развитии побочных

эффектов — судорог, аритмии, требующей медикаментозного лечения гиперсаливации.

Для оценки эффективности анальгезии, учитывая возраст пациентов, применяли шкалу оценки боли у новорожденных/детей до 1 года (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS). Данная шкала учитывает следующие показатели: выражение лица, плач, характер дыхания, положение конечностей, состояние сна/возбуждения, каждый из которых оценивается от 0 до 2 баллов. Сумма баллов до 3 означает отсутствие боли, 3–8 баллов — умеренно выраженная боль, 5 баллов и более — сильная боль.

Уровень кортизола определяли на аппарате Cobase 411 (Швейцария) электроиммунохемилюминесцентным методом, забор крови осуществляли сразу после операции, через 12 и 24 ч.

Все клинические данные были взяты из электронной истории болезни («Медиадиалог 7.10 B0119»), общая база данных составлена в программе Microsoft Office Excel. Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Statistics v.21 (21.0.0.0).

Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Все количественные показатели в нашем исследовании имели распределение, отличное от нормального (представлены как медиана, первый и третий квартили) и сравнивались с помощью критерия Краскела – Уоллеса. Для межгрупповых сравнений качественных показателей (представлены как численность группы, n , и доля группы, %) применен хи-квадрат Пирсона. Для показателей, по которым выявлены статистически достоверные различия между тремя изучаемыми группами, выполнены апостериорные (попарные) сравнения с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. В соответствии с этой поправкой критический уровень значимости (p) принят за $\leq 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически достоверных отличий на дооперационном этапе, а также по интраоперационным показателям между пациентами трех исследуемых групп выявлено не было (табл. 1).

Анатомия ВПС у включенных в исследование пациентов в целом соответствует их распространенности в популяции. Во всех трех группах преобладали дефекты межжелудочковой перегородки (55,0, 48,8 и 58,8% для первой, второй и третьей групп соответственно), на втором месте по частоте встречаемости диагностировалась тетрада Фалло, на третьем — атриовентрикулярный канал. Структура ВПС у пациентов трех групп представлена на рис. 1. Операции преимущественно проходили с ИК (в 92,5 % случаев в первой группе, 90,2 % — во второй, и 87,8 % — в третьей; $p = 0,62$).

При оценке интенсивности боли по NIPS ни на одном из этапов исследования статистически

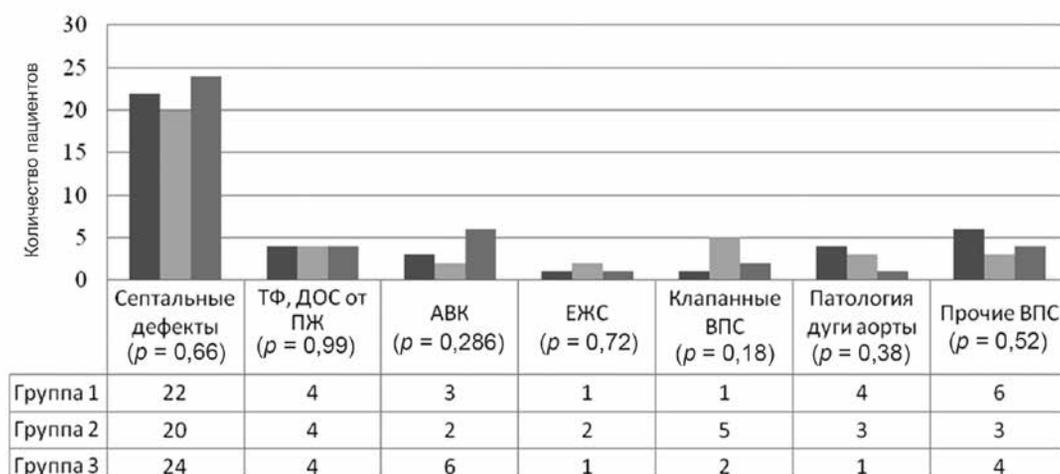


Рис. 1. Структура врожденных пороков сердца у пациентов трех групп. ТФ — тетрада Фалло, ДОС — двойное отхождение сосудов, ПЖ — правый желудочек, АВК — атриовентрикулярный канал, ЕЖС — единственный желудочек сердца, ВПС — врожденные пороки сердца

Fig. 1. Structure of congenital heart defects in the three groups. ТФ — tetralogy of Fallot; ДОС — double outlet vessels; ПЖ — right ventricle; АВК — atrioventricular canal; ЕЖС — single ventricle of the heart; ВПС — congenital heart disease

Таблица 1. Сравнительная клиничко-демографическая характеристика пациентов и интраоперационных показателей по группам

Table 1. Comparative characteristics of patients and intraoperative indicators by groups

Показатель	Группа 1 (n = 40)		Группа 2 (n = 41)		Группа 3 (n = 41)		p
	n (%)	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	n (%)	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	n (%)	Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	
Пол, мужской	14 (35)	—	22 (53,6)	—	23 (56,1)	—	0,11
Новорожденные	34 (85)	—	34 (82,9)	—	39 (95,1)	—	0,19
Вес, кг	—	5,1 [3,5; 7,0]	—	6,0 [4,2; 7,5]	—	6,0 [4,3; 7,2]	0,31
Возраст, мес.	—	4,0 [1,0; 7,0]	—	4,5 [2,0; 6,0]	—	4,0 [2,0; 8,5]	0,46
Шкала Аристотеля (Aristotle score, comprehensive)	—	8,0 [6,0; 9,0]	—	8,5 [8,0; 10,3]	—	8,3 [7,0; 12,0]	0,11
Операции с искусственным кровообращением	37 (92,5)	—	37 (90,2)	—	36 (87,8)	—	0,62
Искусственное кровообращение, мин	—	65,0 [43,7; 85,2]	—	60,5 [49,0; 81,5]	—	62,0 [50,0; 84,0]	0,49
Ишемия миокарда, мин	—	41,5 [20,7; 53,2]	—	46,5 [27,0; 51,2]	—	43,0 [29,0; 58,0]	0,59

*Достигнутый уровень значимости (p) менее 0,017.

*Achieved significance level (p) <0.017.

Примечание. Me — медиана, Q₂₅, Q₇₅ — квантили.

Note: Me — median, Q₂₅, Q₇₅ — quartiles.

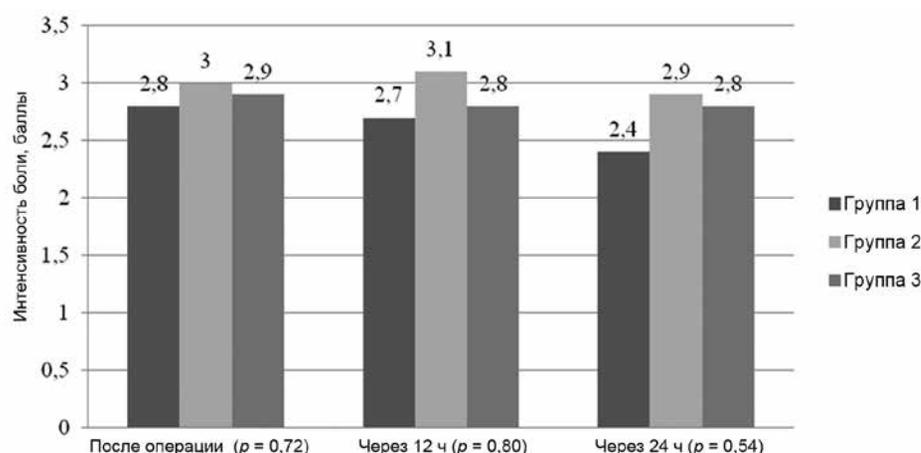


Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома по шкале NIPS

Fig. 2. Dynamics of pain syndrome intensity according to the Neonatal Infant Pain Scale

достоверных различий между группами выявлено не было (рис. 2).

Средняя доза фентанила была вдвое выше у пациентов третьей группы и составила 1,6 мкг/(кг·ч) против 0,5 мкг/(кг·ч) в первой группе и 0,6 мкг/(кг·ч) — во второй. Продолжительность кардиотонической поддержки ($p = 0,50$) не отличалась у пациентов исследуемых групп, как и длительность пребывания в условиях ОРИТ ($p = 0,94$). Сравнительная характеристика послеоперационных показателей представлена в табл. 2.

Пациенты второй группы имели меньшую продолжительность ИВЛ при межгрупповом сравнении как с первой ($p = 0,010$), так и с третьей ($p = 0,014$) группой (табл. 3).

Оценивая показатели гемодинамики при межгрупповом сравнении, достоверных различий по ЧСС ни на одном этапе исследования обнаружено не было. Уровень

артериального давления у пациентов первой группы был достоверно ниже, чем в третьей группе сразу после операции ($p = 0,01$), на последующих этапах наблюдения различий не было (рис. 3).

При анализе лабораторных показателей стрессового ответа мы не обнаружили различий по уровню глюкозы между пациентами трех групп (рис. 4).

Концентрация кортизола (рис. 4) сразу после операции у пациентов первой группы была выше, чем во второй ($p = 0,001$). Через 12 ч после операции уровень кортизола между группами не отличался ($p = 0,38$), а через 24 ч пациенты первой группы имели наиболее низкий уровень кортизола, причем данное различие сохраняется при межгрупповом сравнении как с первой ($p < 0,001$), так и со второй группами ($p = 0,001$). Следует отметить, что у пациентов трех групп ни на одном из этапов исследования не наблюдалось превышения нормальных

Таблица 2. Сравнительная характеристика послеоперационных показателей по группам, *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 2. Comparative characteristics of postoperative indicators by groups, *Me* [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатель	Группа 1 ($n = 40$)	Группа 2 ($n = 41$)	Группа 3 ($n = 41$)	p
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	22,5 [6,0; 22,7]	15,0 [7,0; 49,0]	20,0 [9,0; 45,0]	0,015*
Длительность инотропной поддержки, ч	5,5 [0,0; 36,2]	5,0 [0,0; 22,5]	16,0 [0,0; 39,0]	0,50
Время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, ч	64,0 [20,0; 96,0]	46,0 [20,5; 127,5]	48,0 [22,5; 105,0]	0,94
Доза фентанила, мкг/(кг·час)	0,5 [0,4; 0,6]	0,6 [0,6; 0,8]	1,6 [1,4; 1,8]	<0,001*
Атриовентрикулярная блокада, n	4 (10,0 %)	1 (2,4 %)	3 (7,3 %)	0,38
Сепсис, n	0	0	1 (2,4 %)	0,37
Отсроченное ушивание грудной клетки, n	1 (2,5 %)	2 (4,9 %)	1 (2,4 %)	0,69
Гиперсаливация, n	14 (35,0 %)	2 (4,9 %)	3 (7,3 %)	<0,001*

*Достигнутый уровень значимости $p < 0,017$.

*Achieved significance level $p < 0,017$.

Примечание. *Me* — медиана, Q_{25} , Q_{75} — квантили.

Note: *Me* — median, Q_{25} , Q_{75} — quartiles.

Таблица 3. Результаты апостериорных сравнений с применением критерия Бонферрони

Table 3. Results of post hoc comparisons using the Bonferroni test

Показатель	Группа	Группа	p
Кортизол после операции	1	3	0,001*
	1	2	0,025
Кортизол через 24 ч после операции	1	2	<0,001*
	1	3	0,001*
Артериальное давление после операции	1	2	0,038
	1	3	0,010*
Длительность искусственной вентиляции легких	2	1	0,010*
	2	3	0,014*

*Достигнутый уровень значимости $p < 0,017$.

*Achieved level of significance $p < 0,017$.

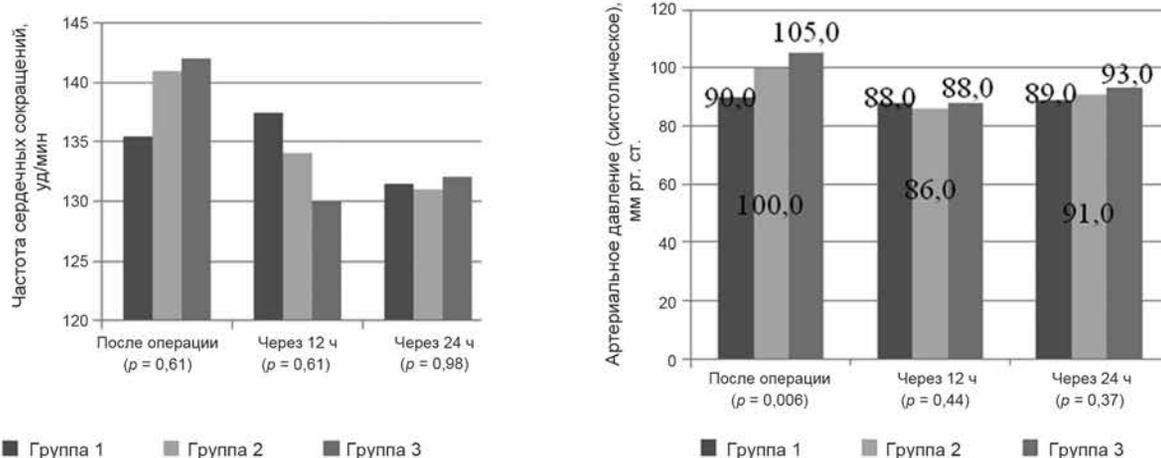


Рис. 3. Показатели гемодинамики в послеоперационном периоде у пациентов трех групп
Fig. 3. Hemodynamic parameters in the postoperative period in the three groups of patients

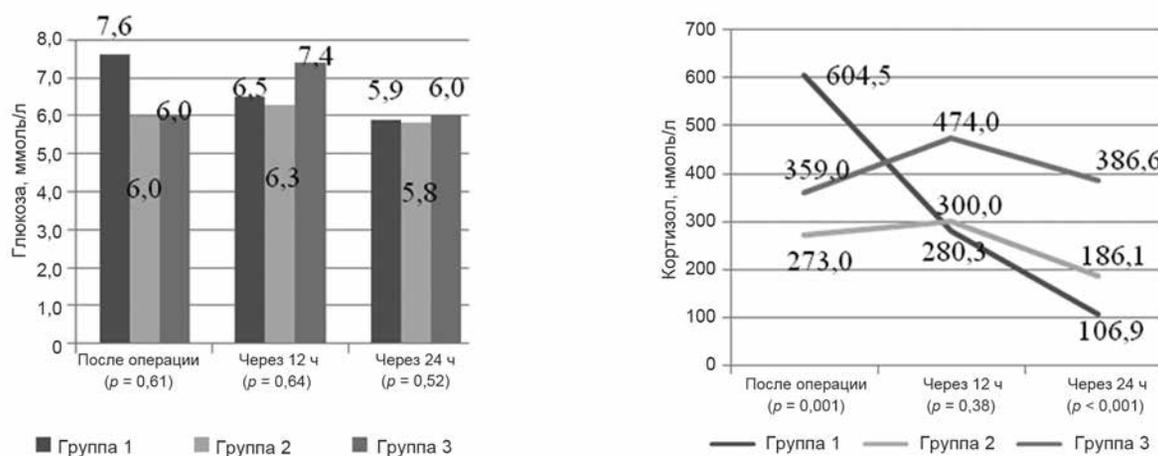


Рис. 4. Динамика изменения лабораторных показателей стрессового ответа в послеоперационном периоде у пациентов трех групп
Fig. 4. Postoperative dynamics of changes in the laboratory indicators of stress response in the three groups of patients

значений концентрации кортизола для данной возрастной группы.

Побочных эффектов инфузии лидокаина (судороги, брадиаритмия, снижение артериального давления) зафиксировано не было. Следует отметить, что оценить появление парестезий, как побочного эффекта применения лидокаина у пациентов до 3–4 лет, не представляется возможным. Гиперсаливация (определялась как избыточное выделение слюны за пределы полости рта) отмечалась у 35 % пациентов, получавших кетамин, в то время как у пациентов второй и третьей групп данный побочный эффект встречался значительно реже — 4,9 и 7,3 % соответственно ($p < 0,001$), при этом ни в одной из групп не было зафиксировано гиперсаливации, требовавшей медикаментозного лечения. Атриовентрикулярная блокада наблюдалась у 2,4–10 % пациентов ($p = 0,38$). Отсроченное ушивание грудной клетки в связи с синдромом «тесного средостения» потребовалось в 2,4–4,9 % случаев ($p = 0,69$). Умерших пациентов не было ни в одной из исследуемых групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аналгезия во всех трех группах была эффективной, поскольку оценка интенсивности болевого синдрома по шкале NIPS у пациентов трех групп достоверно не отличалась и составляла 2,4–3,0 балла на различных этапах исследования, что соответствует умеренной боли или ее отсутствию. Среди опубликованных работ по оценке эффективности применения лидокаина или кетамина мы не обнаружили исследований, в которых применялась бы шкала NIPS. Большинство известных работ проводилось у детей старше трех лет, когда возможно применение других шкал оценки боли. В исследовании Н. Ozbek и соавт. применялась шкала CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale), средняя оценка по которой на фоне применения кетамина у пациентов от 1 до 9 лет соответствовала умеренно выраженному болевому синдрому и составила 4–6 баллов [15, 16]. В работе Е.Ю. Фелькер и соавт. [10] интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) соста-

вила $1,6 \pm 0,41$ балла, что свидетельствует об отсутствии боли [10].

Назначение лидокаина внутривенно, как и инфузия кетамина, позволили более чем вдвое снизить дозу наркотических анальгетиков по сравнению со стандартной анальгезией. При этом в группе лидокаина снижение дозы опиоидов способствовало более ранней активизации и уменьшению времени проводимой ИВЛ, в то время как в группе кетамина продолжительность ИВЛ не отличалась от группы стандартной анальгезии.

Описаны положительные эффекты применения кетамина как седативного средства у пациентов с бронхиальной астмой на ИВЛ за счет поддержания эластичности легких при одновременном снижении сопротивления дыхательных путей, однако данных о снижении продолжительности ИВЛ у больных, получавших кетамин в послеоперационном периоде опубликовано не было [12, 17]. В проспективном исследовании S. Insler и соавт. [18], в которое вошли 100 взрослых пациентов кардиохирургического профиля, инфузия лидокаина не влияла ни на продолжительность ИВЛ, ни на длительность госпитализации в ОРИТ. Схожие результаты получены и в работе отечественных ученых, оценивавших не только внутривенное, но и внутривенное введение лидокаина [3].

Включение кетамина в схему ММА в нашем исследовании прежде всего происходило в расчете на его положительные гемодинамические эффекты. Подтверждено, что кетамин увеличивает концентрацию катехоламинов, тем самым увеличивая ЧСС, АД и сердечный выброс [12, 19]. По полученным результатам показатели гемодинамики достоверно не отличались у пациентов трех групп, кроме более низкого уровня АД в группе кетамина сразу после операции. Следует отметить, что инфузия кетамина начиналась в палате ОРИТ после поступления из операционной, и влияние препарата на АД, измеряемое сразу после операции, сомнительно. В ретроспективном когортном исследовании S. Park и соавт. [11], включавшем 240 госпитализированных в ОРИТ детей, назначение кетамина не сопровождалось изменениями АД, но ЧСС в группе кетамина была достоверно выше ($p = 0,033$), несмотря на больший возраст пациентов данной группы (средний возраст пациентов в группе кетамина 2,1 года, в группе контроля — 1,1 года).

Низкие дозы лидокаина, применяемые в схемах ММА, не оказывают отрицательного влияния на гемодинамику [20]. Кардиотоксические эффекты в виде гипотонии и брадикардии реализуются при концентрации свободного лидокаина в плазме 5–9 мг/(кг·мин), однако при назначении лидокаина в дозе 1 мг/(кг·ч) его концентрация в плазме вдвое ниже токсической [10].

Уровень основного стресс-реализующего гормона кортизола в группе кетамина был выше сразу после операции, но через сутки после нее пациенты, получавшие кетамин, имели наиболее низкую концентрацию

кортизола в крови. Известно, что само хирургическое вмешательство, как и послеоперационный период, вызывают эндокринный ответ с повышением уровня стрессиндуцирующих гормонов, в первую очередь кортизола и адреналина. При этом имеются данные о повышении уровня кортизола после введения кетамина по сравнению с плацебо. В ретроспективном плацебо-контролируемом исследовании N. Khalili-Mahani и соавт. [14] после введения субанестетических доз кетамина — 0,3–0,6 мг/(кг·ч) — у здоровых добровольцев измерялась концентрация кортизола в слюне, выполнялась магнитно-резонансная томография. По сравнению с плацебо, кетамин имитировал стрессоподобную реакцию с повышением уровня кортизола ($p < 0,001$), снижением спокойствия, нарушением рабочей памяти. Максимальное повышение уровня кортизола наблюдалось через 160 мин после введения кетамина с последующим постепенным снижением [14]. Наблюдаемое в нашем исследовании повышение уровня кортизола сразу после операции у получавших кетамин пациентов может быть объяснено описанным авторами эффектом кетамина, поскольку забор крови для лабораторного исследования осуществлялся после начала инфузии кетамина.

Гиперсаливация — известный побочный эффект применения кетамина, закономерно чаще регистрируемый у получавших его пациентов. Однако следует отметить, что при назначении кетамина в дозе 0,5 мг/(кг·ч) не наблюдалось гиперсаливации, требующей медикаментозного лечения. В работе F. Sperotto и соавт. [1] требовавшая медикаментозного лечения гиперсаливация зафиксирована у 2 % пациентов, при этом доза вводимого кетамина была 15–30 мкг/(кг·ч).

В заключение следует сказать, что применение лидокаина в составе ММА позволило снизить дозу вводимых опиоидов и продолжительность ИВЛ, но это не оказало влияния на время пребывания в ОРИТ. Включение кетамина в схемы ММА так же способствовало снижению дозы опиоидов, однако различий, способных оказать влияние на исход заболевания (время ИВЛ и сроки госпитализации в ОРИТ), выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Применение инфузии кетамина в качестве адьюванта ММА обеспечивает адекватный анальгетический эффект без значимого влияния на гемодинамику и позволяет снизить дозу опиоидов. Применение кетамина в дозе 0,5 мкг/(кг·ч) сопровождается развитием гиперсаливации.

2. Внутривенная инфузия лидокаина в схеме ММА после операций на сердце у детей оказывает дополнительный опиоидосберегающий эффект и сокращает время ИВЛ.

3. Применение лидокаина в дозе 1 мг/(кг·ч) не сопровождалось развитием побочных эффектов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.И. Магилевец, М.П. Чупров — концепция и дизайн исследования; К.Т. Щеглова, М.П. Чупров — сбор и обработка материалов; К.Т. Щеглова — анализ полученных данных, написание текста; В.В. Базылев — редактирование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Contribution of each authors: A.I. Magilevets, M.P. Chuprov — study concept and design; K.T. Shcheglova, M.P. Chuprov — collection and processing of materials; K.T. Shcheglova — analysis of the received data, writing the text; V.V. Bazylev — correction the text.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M.C., et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis // *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021. Vol. 26, No. 1. P. 73–80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.1.73
2. Gjeilo K.H., Stenseth R., Wahba A., et al. Chronic postsurgical pain in patients 5 years after cardiac surgery: A prospective cohort study // *European Journal of Pain.* 2017. Vol. 21, No. 3. P. 425–433. DOI: 10.1002/ejp.918
3. Зозуля М.В., Ленькин А.И., Курапеев И.С., и др. Аналгезия после кардиохирургических вмешательств // *Анестезиология и реаниматология.* 2019. № 5. С. 38–46. DOI: 10.17116/anaesthesiology201905138
4. Базылев В.В., Гамзаев А.Б., Щеглова К.Т., и др. Стратегия fast-track после операции Фонтана: анализ послеоперационного периода, предикторы успешной экстубации // *Детские болезни сердца и сосудов.* 2020. Т. 17, № 2. С. 121–130. DOI: 10.24022/1810-0686-2020-17-2-121-130
5. Yaster M. Multimodal analgesia in children // *Eur J Anaesthesiol.* 2010. Vol. 27, No. 10. P. 851–857. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328338c4af
6. Tobias J.D., Berkenbosch J.W. Initial experience with dexmedetomidine in paediatric patients // *Paediatr Anaesth.* 2002. Vol. 12, No. 2. P. 171–175. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00805.x
7. Moon T.S., Smith K.M. Ketamine use in the surgical patient: a literature review // *Curr Pain Headache Rep.* 2021. Vol. 25, No. 3. P. 17. DOI: 10.1007/s11916-020-00930-3
8. Lemming K., Fang G., Buck M.L. Safety and tolerability of lidocaine infusions as a component of multimodal postoperative analgesia in children // *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 24, No. 1. P. 34–38. DOI: 10.5863/1551-6776-24.1.34
9. Batko I., Kościelniak-Merak B., Tomasik P.J., Kobylarz K. Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery // *Med Sci Monit.* 2020. Vol. 26. P. e919971. DOI: 10.12659/msm.919971
10. Фелькер Е.Ю., Заболотский Д.В., Корячкин В.А., и др. Эффективность и безопасность внутривенной инфузии лидокаина у детей // *Анестезиология и реаниматология.* 2021. № 2. С. 50–55. DOI: 10.17116/anaesthesiology202102150
11. Park S., Choi A.Y., Park E., et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children // *PLoS ONE.* 2019. Vol. 14, No. 10. P. e0224035. DOI: 10.1371/journal.pone.0224035
12. Heiberger A.L., Ngorsuraches S., Olgun G., et al. Safety and utility of continuous ketamine infusion for sedation in mechanically ventilated pediatric patients // *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 23, No. 6. P. 447–454. DOI: 10.5863/1551-6776-23.6.447
13. Harvig P., Larsson E., Joachimsson P. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine // *J Cardiothorac Vasc Surg.* 1993. Vol. 7, No. 2. P. 148–153. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2
14. Khalili-Mahani N., Niesters M., Van Osch M.J., et al. Ketamine interactions with biomarkers of stress: A randomized placebo-controlled repeated measures resting-state fMRI and PCASL pilot study in healthy men // *NeuroImage.* 2015. Vol. 108. P. 396–409. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.050
15. Ozbek H., Bilen A., Ozcengiz D., et al. The comparison of caudal ketamine, alfentanil and ketamine plus alfentanil administration for postoperative analgesia in children // *Paediatr Anaesth.* 2002. Vol. 12, No. 7. P. 610–616. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00913.x
16. Dix P., Martindale S., Stoddart P.A. Double blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy // *Paediatr Anaesth.* 2003. Vol. 13, No. 5. P. 422–426. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.01090.x
17. Miller A.C., Jamin C.T., Elamin E.M. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation // *Minerva Anesthesiol.* 2011. Vol. 77, No. 8. P. 812–820.
18. Insler S., O'Connor M., Samonte A., et al. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients // *Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1995. Vol. 9, No. 5. P. 541–546. DOI: 10.1097/00132586-199608000-00009
19. Johnson P.N., Miller J.L., Hagemann T.M. Sedation and analgesia in critically ill children // *AACN Adv Crit Care.* 2012. Vol. 23, No. 4. P. 415–434. DOI: 10.1097/NCI.0b013e31826b4dea
20. Subramaniam K., Subramaniam B., Steinbrook R.A. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review // *Anesth Analg.* 2004. Vol. 99, No. 2. P. 482–495. DOI: 10.1213/01.ANE.0000118109.12855.07

REFERENCES

1. Sperotto F, Giaretta I, Mondardini MC, et al. Ketamine prolonged infusions in the pediatric intensive care unit: a tertiary-care single-center analysis. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(1):73–80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.173
2. Gjeilo KH, Stenseth R, Wahba A, et al. Chronic postsurgical pain in patients 5 years after cardiac surgery: A prospective cohort study. *European Journal of Pain.* 2017;21(3):425–433. DOI: 10.1002/ejp.918
3. Zozulya MV, Lenkin AI, Kurapeev IS, et al. Analgesia after cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019;(5):38–46. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology201905138
4. Bazylev VV, Gamzaev AB, Shcheglova KT, et al. Fast-track strategy after the Fontan operation: analysis of the post-operation period, predictors of successful extubation. *Children's diseases of the heart and blood vessels.* 2020;17(2):121–130. (In Russ.) DOI: 10.24022/1810-0686-2020-17-2-121-130
5. Yaster M. Multimodal analgesia in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):851–857. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328338c4af
6. Tobias JD, Berkenbosch JW. Initial experience with dexmedetomidine in paediatricaged patients. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(2):171–175. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00805.x
7. Moon TS, Smith KM. Ketamine Use in the Surgical Patient: a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(3):17. DOI: 10.1007/s11916-020-00930-3
8. Lemming K, Fang G, Buck ML. Safety and tolerability of lidocaine infusions as a component of multimodal postoperative analgesia in children. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(1):34–38. DOI: 10.5863/1551-6776-24.134
9. Batko I, Kościelniak-Merak B, Tomasik PJ, Kobylarz K. Lidocaine reduces sevoflurane consumption and improves recovery profile in children undergoing major spine surgery. *Medical Science Monitor.* 2020;26:e919971. DOI: 10.12659/msm.919971
10. Felker EYu, Zabolotsky DV, Koryachkin VA, et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of lidocaine in children. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2021;2:50–55 (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202102150
11. Park S, Choi AY, Park E, et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS ONE.* 2019;14(10):e0224035. DOI: 10.1371/journal.pone.0224035
12. Heiberger AL, Ngorsuraches S, Olgun G, et al. Safety and utility of continuous ketamine infusion for sedation in mechanically ventilated pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018;23(6):447–454. DOI: 10.5863/1551-6776-23.6.447
13. Harvig P, Larsson E, Joachimsson P. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine. *J Cardiothorac Vasc Surg.* 1993;7(2):148–153. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2
14. Khalili-Mahani N, Niesters M, Van Osch MJ, et al. Ketamine interactions with biomarkers of stress: A randomized placebo-controlled repeated measures resting-state fMRI and PCASL pilot study in healthy men. *NeuroImage.* 2015;108:396–409. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.12.050
15. Ozbek H, Bilen A, Ozcengiz D, et al. The comparison of caudal ketamine, alfentanil and ketamine plus alfentanil administration for postoperative analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(7):610–616. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2002.00913.x
16. Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(5):422–426. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.01090.x
17. Miller AC, Jamin CT, Elamin EM. Continuous intravenous infusion of ketamine for maintenance sedation. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(8):812–820.
18. Insler S, O'Connor M, Samonte A, et al. Lidocaine and the inhibition of postoperative pain in coronary artery bypass patients. *Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1995;9(5):541–546. DOI: 10.1097/00132586-199608000-00009
19. Johnson PN, Miller JL, Hagemann TM. Sedation and analgesia in critically ill children. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23(4):415–434. DOI: 10.1097/NCI.0b013e31826b4dea
20. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(2):482–495. DOI: 10.1213/01.ANE.0000118109.12855.07

ОБ АВТОРАХ

Владлен Владленович Базылев, д-р мед. наук, профессор, главный врач; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>; eLibrary SPIN: 3153-8025; e-mail: cardio58@yandex.ru

Максим Петрович Чупров, врач – анестезиолог–реаниматолог; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4908-8010>; eLibrary SPIN: 8970-1397; e-mail: maks13chup@bk.ru

***Клара Тамирлановна Щеглова**, врач – анестезиолог–реаниматолог; адрес: Россия, 440071, Пенза, ул. Стасова, д. 6.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-4806>; eLibrary SPIN: 5450-6674; e-mail: klara-tamir@yandex.ru

Антон Игоревич Магилевец, заведующий отделением анестезиологии–реанимации № 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0586-5671>; eLibrary SPIN: 8965-1264; e-mail: citadel1943@inbox.ru

AUTHORS INFO

Vladlen V. Bazylev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6089-9722>; eLibrary SPIN: 3153-8025; e-mail: cardio58@yandex.ru

Maxim P. Chuprov, Anesthesiologist-intensivist; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4908-8010>; eLibrary SPIN: 8970-1397; e-mail: maks13chup@bk.ru

***Klara T. Shcheglova**, Anesthesiologist-intensivist; address: 6, Stasova st., Penza, 440071, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8468-4806>; eLibrary SPIN: 5450-6674; e-mail: klara-tamir@yandex.ru

Anton I. Magilevets, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0586-5671>; eLibrary SPIN: 8965-1264; e-mail: citadel1943@inbox.ru