



АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ ЖӘНЕ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE

Получена: 16.03.2024/Принята: 20.03.2024/ Опубликовано online: 30.03.2024

УДК 615.035.1

DOI: [10.26212/2227-1937.2024.48.50.002](https://doi.org/10.26212/2227-1937.2024.48.50.002)

Ж.А.Утегенова¹, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1696-4237>
 Т.С.Джолдыбеков², ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2948-1329>
 А.М. Макенова³, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8239-2065>

¹Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

²Казахстанско-Российский медицинский университет, Алматы, Казахстан

³Центральная городская клиническая больница г. Алматы, Алматы, Казахстан

БОЛЕЕ ПОЛУВЕКОВАЯ ПОЗИЦИЯ КЕТАМИНА В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ (обзорная статья)

Цель. Обобщить результаты научных исследований и практического опыта зарубежных и отечественных ученых, описать хронологическое становление кетамина как анестезиологического и «антигиперальгезирующего» препарата.

Материалы и методы исследования. Для анализа научной информации и создания данной статьи использованы материалы из источников электронных научно-информационных ресурсов (зарубежные и российские источники) «eLibrary», «Scholar.ru», «Российская государственная библиотека», платформ «Nature», «World Scientific», «Thieme Connect» и других.

Основные выводы. Анализ литературы показал, что по сегодняшний день кетамин не потерял свою практическую значимость в анестезиологии и реаниматологии.

Ключевые слова: Кетамин, NMDA рецепторы, субанестетическая доза, антигиперальгезирующий эффект, глутамат.

Ж.А. Утегенова¹, Т.С. Джолдыбеков², А.М. Макенова³

¹С.Д.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

²Қазақстан-Ресей медицина университеті, Алматы, Қазақстан

³Алматы қаласының орталық клиникалық ауруханасы, Алматы, Қазақстан

КЕТАМИННІҢ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯДАҒЫ ОРНЫ ЖАРТЫ ҒАСЫРДАН АСТАМ УАҚЫТ БОЛДЫ (МАҚАЛАНЫ ШОЛУ)

Мақсат. Шетелдік және отандық ғалымдардың ғылыми зерттеулері мен практикалық тәжірибесінің нәтижелерін қорытындылау, кетаминнің анестетикалық және «гиперальгезиялық» дәрі ретінде хронологиялық дамуын сипаттау. **Зерттеудің материалдары мен әдістері.** Ғылыми ақпаратты талдау және осы мақаланы құру үшін электронды ғылыми ақпараттық ресурстардың (шетелдік және ресейлік дереккөздер) «eLibrary», «Scholar.ru», «Российская государственная библиотека», «Nature», «World Scientific», «Thieme Connect» «Thieme Connect» және т.б. платформаларының материалдары пайдаланылды.

Негізгі қорытындылар. Әдебиеттерді талдау нәтижесінде бүгінгі күнге дейін кетамин өзінің анестезиология мен реанимациядағы практикалық маңызын жоғалтпағанын көрсетті.

Түйінді сөздер: Кетамин, NMDA рецепторлары, субанестетикалық доза, антигиперальгезиялық әсер, глутамат.

Zh.A. Utegenova¹, T.S. Dzholdybekov², A.M. Makenova³

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

²Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

³Central City Clinical Hospital of Almaty, Almaty, Kazakhstan

KETAMINE'S POSITION IN ANESTHESIOLOGY HAS BEEN AROUND FOR MORE THAN HALF A CENTURY (REVIEW ARTICLE)

Objective. Summarize the results of scientific research and practical experience of foreign and domestic scientists, describe the chronological development of ketamine as an anesthetic and “antihyperalgesic” drug.

Materials and methods of research. To analyze scientific information and create this article, materials were used from sources of electronic scientific information resources (foreign and Russian sources) “eLibrary”, “Scholar.ru”, “Russian State Library”, platforms “Nature”, “World Scientific”, “Thieme Connect” and others.

Main conclusions. An analysis of the literature showed that to this day ketamine has not lost its practical significance in anesthesiology and resuscitation.

Keywords: Ketamine, NMDA receptors, subanesthetic dose, antihyperalgesic effect, glutamate.

Введение. Каждый анестезиолог на протяжении многих лет истории развития анестезиологии знает кетамин. Благодаря многочисленным научным исследованиям и клиническим испытаниям все больше раскрывались его фармакодинамические свойства. Данные поиска позволили изложить в статье расширенные клинические показания кетамин к применению в анестезиологии и интенсивной терапии. Кетамин стал известен более полувека назад. У истоков синтеза препарата были работы двух ученых фармацевтической компании Parke-Davis (на сегодняшний день компания Pfizer).

V.Maddox в 1956г. (химик) создал фенциклидин, G.Chen в 1958г. (фармаколог) провели исследование его на обезьянах. Интраоперационно у этих животных данный препарат оказал мощное обезболивающее действие, обезьяне были обездвижены, но с открытыми глазами и без потери сознания [1,2].

В этих годах после практических наблюдений фенциклидин засвидетельствовали, как препарат «Сернил» для применения у людей. У 50% исследуемых были достигнуты адекватное обезболивание и амнезия во время операции, но у некоторых развивалось состояние делирия, становились неуправляемыми в послеоперационном периоде. По клиническим наблюдениям во время анестезии наблюдали гипертензию, тахипное, сохранение роговичных и гортанных рефлексов, нистагм и гиперсаливацию [3].

В 1959 годах клинически был доказан мощный обезболивающий эффект «Сернилы» и возможность применения его у пожилых пациентов в связи отсутствием угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной функции, а также с сохранением глоточного и гортанного рефлексов. Но у некоторых пациентов наблюдали послеоперационные психотические реакции, которые сохранялись более 12 ч после однократного введения [4].

В результате накопления клинического опыта были сделаны выводы, что «Сернил» не подходит для клинического применения у людей в анестезиологии. Вследствие поиска препарата, родственных «Сернилу», в 1962 году С. Stevens синтезировал препарат, которого впоследствии назвали кетамином [5].

Компания Parke-Davis совместно с E. Domino и G. Corssen, профессором анестезиологии Мичиганского университета, в 1964 г. провели серию клинических исследований на добровольцах. Результаты исследований доказали быстроту, эффективность и безопасность кетамин как анальгетика и анестетика. Были конкретизированы дозировки кетамин от 1,0 до 2,0 мг на 1 кг массы тела и его фармакодинамика. Действие препарата начиналось на протяжении 1 мин. и продолжалось от 5 до 10 мин, при последующем введении не отмечалась тахифилаксия, депрессия дыхания была незначительная и недолгая, не наблюдались нефро- и гепатотоксичность, наблюдались гипертензия, тахикардия и психические реакции. На электроэнцефалографии полное восстановление ритма бодрствования регистрировалось через 1—2 ч., хотя сознание восстанавливалось в течение 10 мин. Субъективно большинство добровольцев описывали свои переживания как «ощущение полета в состоянии невесомости», потеря чувствительности в конечностях. Данное состояние исследователи назвали «диссоциативная анестезия», которая явилась результатом электрофизиологической и

функциональной диссоциация между таламокортикальной и лимбической системами [6].

В этих годах широко стали публиковаться результаты научных и клинических исследований ученых других стран, где подтверждался сильный, быстрый и краткосрочный анестезирующий эффект кетамин [7,8,9,10,11,12]. Но были клинические работы и публикации о галлюциногенном эффекте кетамин, которые тяжело переносились пациентами [13].

Начиная с 70-х годов прошлого века кетамин стал очень популярным и востребованным в Советском Союзе. Публиковались многочисленные статьи отечественных ученых о результатах личного опыта применения кетамин в торакальной хирургии и на органах средостения [14,15], в абдоминальной хирургии [16,17], в травматологии и ортопедии [18], в онкоанестезиологии [19], в кардиохирургии [20,21,22,23], в педиатрии, у пациентов в шоковом состоянии, обусловленные тяжелой травмой. В статьях обсуждались клиническая оценка фармакодинамики препарата на различные системы, дозировки и пути введения. Следует отменить работу профессора Е.А.Дамир и его коллег. Они исследовали действие кетамин во время анестезии на центральную и периферическую гемодинамику. Авторы оценивали такие показатели как сократительная функция миокарда, периферический кровоток и объем циркулирующей крови. Анализ исследований показал увеличение объема циркулирующей крови, повышение сократительной способности миокарда и, как следствие, гиперкинетический тип работы сердца. Данное свойство кетамин позволило другим исследователям В.И. Бураковскому и Ф.Ф. Белоярцеву применить его у взрослых пациентов и у детей с низкими резервами дыхания и кровообращения с врожденными пороками сердца и сосудов, сопровождающиеся артериальной гипоксемией и гипотонией [24].

На основании проведенных научных исследований, сделан вывод, что кетамин, несомненно, является мощным анестетиком.

Наряду с кетамином появились современные внутривенные гипнотики (пропофол) и ингаляционные анестетики (изофлуран, севофлуран), а также синтетические опиоидные анальгетики короткого действия (суфентанил, ремифентанил). Их основное положительное свойство – управляемость.

Научный мир сделал в конце XX века большой шаг, который связан с открытием NMDA-рецептора (глутамат N-метил D-аспартат кальциевый канал), также доказали, что кетамин являлся его неконкурентным антагонистом прямого действия, он блокировал данный канал и нервный импульс не проходил [25]. Несмотря на интраоперационное применение синтетических опиоидных анальгетиков, в раннем послеоперационном периоде быстро возникла боль. Обсуждения позволили расширить раннюю боль со снижением концентрации опиоида в крови из-за его короткого периода полураспада. Но выводы оказались другими. Опиоиды с оказанием анальгезии через μ -рецепторы способны открывать NMDA-рецепторы и вызывать опиоид-индуцированную гиперальгезию [26]. В связи с этим за кетамином в большей степени закрепился его «антигиперальгезирующий» эффект.

Анальгетическое свойство кетамин связано с термином «субанестетическая доза». Данное свойство кетамин стало широко исследоваться и применяться в

конце XX века. В клинической практике субанестетической дозой кетамина является доза 0,3-0,5 мг на 1 кг массы тела при его внутривенном болюсном введении, при непрерывном введении кетамина субанестетическая доза начинается с 0,1—0,2 мг на 1 кг массы тела в час, где верхние границы доз из разных источников зависят от продолжительности операции, от сопутствующей патологии и от компенсированности состояния пациента. Данные исследования показали, что «субанестетические» дозы кетамина снижают дозы наркотических анальгетиков в интраоперационном и меньшим потреблением их раннем послеоперационном периодах в течение 24-48 часов [27,28].

Американские коллеги в 2017-2018 гг. предложили применить кетамин в субанестетических дозах для лечения хронической и острой боли. Авторы предлагают для лечения острой боли инфузию кетамина до 1мг/кг/час, для хронической боли - 0,1-0,5 мг/кг/час. [29,30,31]. Конечно, дозирование препарата может варьироваться от индивидуальности и других факторов.

Организация по паллиативной медицине Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) предлагают кетамин как дополнение для лечения невропатических болей у онкологических пациентов, особенно, которые не реагируют на опиоиды. Есть рандомизированные клинические исследования, в котором применение кетамина в дополнение к морфину повышает его эффективность. Пути введения различны. При пероральном введении принимают по 2-25 мг 3-4 раза в день, увеличивают дозу до 40-60 мг 4 раза в день. Субанестетические дозы препарата используют для внутривенного или внутримышечного введения.

Препараты для анестезии, ингаляционные анестетики, в том числе, и кетамин могут обладать противовоспалительным эффектом. Кетамин подавляет транскрипцию факторов NF-kB и белок активатор 1 (AP1), последние регулируют выход провоспалительных медиаторов. В экспериментальной модели септического шока при применении кетамина в субанестетической дозе выявлено снижение смертности и уменьшение IL6 [32].

Американское управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в марте 2019 года утвердило применение кетамина по другим показаниям, как эффективного препарата при всех видах депрессий, особенно у пациентов, которые стали резистентны к психотропным препаратам. Исследование метаанализа показал, что быстрый эффект кетамина наступал быстро в течение от одних суток до 7 дней. Кетамин назначался один раз или два-три раза в неделю в зависимости от состояния пациента внутривенной инфузией в субанестетической дозе.

Из источников портала «Научная Россия» (<https://scientificrussia.ru/>) в экспериментальных исследованиях, ученые из Каролинского института (2021 г.) изучили молекулярные механизмы, объясняющие антидепрессивный эффект кетамина. Исследователи смогли показать, что кетамин стимулировал рецепторы AMPA (белковые комплексы участвуют в нейрональной связи), располагающиеся постсинаптически и принимающие сигналы. Данный эффект повышал высвобождение нейромедиатора аденозина, который ингибировал высвобождение пресинаптического нейротрансмиттера глутамата. Последний имеет возбуждающий эффект для головного

мозга и является нейронным эксайтотоксином. Нейротоксичность глутамата объясняется избыточным трансмембранным потоком Ca²⁺, который запускает каскад событий, приводящих к гибели клеток, следовательно, и развитию клинической депрессии.

Разрешаются внутривенные, внутримышечные, пероральные, назальные пути введения кетамина. Есть единственная интраназальная форма - назальный спрей эскетамин, который также применяется для лечения депрессии (одобренно в 2019 г. FDA). Эпидуральное или спинномозговое введение кетамина не утверждено FDA, так как может быть нейротоксичным. Еще нет данных о безопасности или эффективности данных путей введения, необходимы экспериментальные и доклинические исследования.

Заключение.

Таким образом, более полувека кетамин продолжает сохранять свои позиции в анестезиологии и интенсивной терапии повсеместно. Его практическая значимость и безопасность доказаны на многочисленных клинических исследованиях и в практике. Старые фармакодинамические и недавно открытые новые свойства кетамина способствуют расширенному клиническому применению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Maddox V.H., Godefroi E.F., Parcell R.F. The synthesis of phencyclidine and other 1-arylcyclohexylamines. *Journal of Medicinal Chemistry*.1965;8:230-235. <https://doi.org/10.1021/jm00326a019>
- 2 Chen G., Ensor C.R., Russell D., Bohner B. The pharmacology of 1-(1- hencylclohexyl) piperidine HCl. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1959;127:241-250.
- 3 Greifenstein F.E., DeVault M., Yoshitake J., Gajewski J.E. A study of a 1-arylcyclohexyl amine for anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1958;37(5):283-294.
- 4 Johnstone M., Evans V., Baigel S. Sernyl (CI-395) in Clinical Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 1959;31:433-439. <https://doi.org/10.1093/bja/31.10.433>
- 5 Domino E.F., Warner D.S. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678-684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
- 6 Domino E.F., Chodoff P., Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1965;6:279-291. <https://doi.org/10.1002/cpt.196563279>
- 7 Corssen G., Domino E.F. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and Analgesia*. 1966;45(1):29-40.
- 8 Langrehr D., Alai P., Andjelković J., Kluge I. Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen [On anesthesia using ketamine (CI-581): Report of 1st experience in 500 cases]. *Der Anaesthetist*. 1967;16(10):308-318.
- 9 Maritano M., Vergano F., Zaccagna C.A., Orecchia C., Marchisio O. La nostra esperienza con il CI-581 [Our experience with CI-581]. *Minerva Anestesiologica*. 1969;35(9):937-946.
- 10 Shibuya T., Horibe M., Sasaki Y., Matsumiya T., Matsuda H. Pharmacological study on 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone HC1 (CI-581), especially the effect on the central nervous system]. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku*. 1969;27(2):249-256.
- 11 Mangeney F., Muhlmann-Weill M., Gauthier-Lafaye J.P. Anesthésie au kétalar; expérience personnelle sur 400 cas

- [Ketalar anesthesia; personal experience in 400 cases]. *Anesthesie, Analgesie, Reanimation*. 1971;28(5):903-944.
- 12 Holten Jensen A.M., Egebo K., Hansen A., Jorgensen C.C., Stürup A.G. Ketalar (CI-581): et nyt kortvirkende anaestetikum [Ketalar (CI-581): a new short-acting anesthetic]. *Nordisk Medicin*. 1970;84(34):1074-1077.
- 13 Knox J.W., Bovill J.G., Clarke R.S., Dundee J.W. Clinical studies of induction agents. XXXVI: Ketamine. *British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(10):875-885. <https://doi.org/10.1093/bja/42.10.875>
- 14 Бунятян А.А., Въжигина М.А., Флеров Е.В., Пиляева И.Е., Стекольников В.В. Многокомпонентная внутривенная анестезия на основе инфузии кетамина в хирургии легких и средостения. *Анестезиология и реаниматология*. 1982;5:16-20.
- 15 Станчев С., Илиева Е., Йорданов Е. Внутримышечное обезболивание кетамином в раннем послеоперационном периоде после операции на легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;5:53-58.
- 16 Бунятян А.А., Пиляева И.Е., Флеров Е.В., Шмирин М.М., Ростунова Н.В. Многокомпонентная внутривенная анестезия на основе капельной инфузии кетамина. *Анестезиология и реаниматология*. 1981;5:3-6.
- 17 Голгорский В.А. Гриненко Т.Ф., Аскеров Н.М. Насосная и сократительная функции сердца при брюшнополостных операциях в условиях комбинированной анестезии на основе капельной инфузии кетамина. *Анестезиология и реаниматология*. 1985;3:3-5.
- 18 Данилевич Е.Я., Костюченко А.Л., Кузнецова О.Ю., Михайлович В.А. Комбинированная анестезия на основе применения кетамина на догоспитальном этапе у пострадавших с тяжелой травмой и шоком. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;5:46-50.
- 19 Салтанов А.И., Громова Н.В., Смирнова К.Д., Ягубов Р.С., Коломийский А.Ю. Изменения гипофизарно-надпочечниковой системы и глюкозоинсулярного гомеостаза при анестезии кетамином у детей со злокачественными опухолями. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;1:28-30.
- 20 Гриненко Т.Ф., Голгорский В.А., Макарова Л.Д., Аскеров Н.М. Состояние симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем при операциях на сердце с искусственным кровообращением в условиях комбинированной анестезии кетамином. *Анестезиология и реаниматология*. 1986;2:6-8.
- 21 Трекова Н.А., Флеров Е.В., Миербеков Е.М., Кожевников В.А. Количественная оценка биоэлектрической активности головного мозга при комбинированной внутривенной анестезии с применением кетамина у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 1986;4:3-7.
- 22 Циганий А.А., Гуменюк Б.Н. Влияние фторотана, оксibuтирата натрия, кетамина, виадрила и альтезина на инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы, транспорт и утилизацию инсулина у детей с врожденными пороками сердца. *Анестезиология и реаниматология*. 1987;1:7-10.
- 23 Бредикис Ю.Ю., Мархертене И.А., Шилейкис В.Р., Дулявичюс З.П., Лякас Р.И. Влияние калипсола, тиопентал натрия и фентанила на функциональное состояние синоатриального узла и проводящей системы сердца у больных пароксизмальными нарушениями сердечного ритма. *Анестезиология и реаниматология*. 1989;5:24-26.
- 24 Бураковский В.И., Белоярцев Ф.Ф. Актуальные вопросы кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология*. 1977;5:16-25.
- 25 Anis N.A., Berry S.C., Burton N.R., Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology*. 1983;79(2):565-575. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
- 26 Vinik H.R., Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1998;86(6):1307-1311. <https://doi.org/10.1097/00000539-199806000-00033>
- 27 Loftus R.W., Yeager M.P., Clark J.A., Brown J.R., Abdu W.A., Sengupta D.K., Beach M.L. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639-646. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914>
- 28 Buchheit J.L., Yeh D.D., Eikermann M., Lin H. Impact of Low-Dose Ketamine on the Usage of Continuous Opioid Infusion for the Treatment of Pain in Adult Mechanically Ventilated Patients in Surgical Intensive Care Units. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019;34(8):646-651. <https://doi.org/10.1177/0885066617706907>
- 29 Schwenk E.S., Viscusi E.R., Buvaendran A., Hurley R.W., Wasan A.D., Narouze S., Bhatia A., Davis F.N., Hooten W.M., Cohen S.P. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):456-466. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>
- 30 Cohen S.P., Bhatia A., Buvaendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):521-546. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
- 31 US Food and Drug Administration. Ketalar (ketamine hydrochloride) injection. Accessed May 25, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/016812s043lbl.pdf
- 32 Саввина И.А., Костарева А.А., Федоров А.В., Рутковский Р.В., Распутина Д.А., Малхозова А.М. Роль общих анестетиков в модуляции системного воспалительного ответа в периоперационном периоде. *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 4 (5): 28-37.

REFERENCES

- 1 Maddox V.H., Godefroi E.F., Parcel R.F. The synthesis of phencyclidine and other 1-arylcylohexylamines. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1965;8:230-235. <https://doi.org/10.1021/jm00326a019>
- 2 Chen G., Ensor C.R., Russell D., Bohner B. The pharmacology of 1-(1-henylcylohexyl) piperidine HCl. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1959;127:241-250.
- 3 Greifenstein F.E., DeVault M., Yoshitake J., Gajewski J.E. A study of a 1-arylcylohexyl amine for anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1958;37(5):283-294.

- 4 Johnstone M., Evans V., Baigel S. Sernyl (CI-395) in *Clinical Anaesthesia*. *British Journal of Anaesthesia*. 1959;31:433-439. <https://doi.org/10.1093/bja/31.10.433>
- 5 Domino E.F., Warner D.S. Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*. 2010;113(3):678-684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
- 6 Domino E.F., Chodoff P., Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1965;6:279-291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>
- 7 Corssen G., Domino E.F. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and Analgesia*. 1966;45(1):29-40.
- 8 Langrehr D., Alai P., Andjelković J., Kluge I. Zur Narkose mit Ketamine (CI-581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen [On anesthesia using ketamine (CI-581): Report of 1st experience in 500 cases]. *Der Anaesthesist*. 1967;16(10):308-318.
- 9 Maritano M., Vergano F., Zaccagna C.A., Orecchia C., Marchisio O. La nostra esperienza con il CI-581 [Our experience with CI-581]. *Minerva Anestesiologica*. 1969;35(9):937-946.
- 10 Shibuya T., Horibe M., Sasaki Y., Matsumiya T., Matsuda H. Pharmacological study on 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone HC1 (CI-581), especially the effect on the central nervous system]. *Zasshi Tokyo Ika Daigaku*. 1969;27(2):249-256.
- 11 Mangeney F., Muhlmann-Weill M., Gauthier-Lafaye J.P. Anesthésie au kétalar; expérience personnelle sur 400 cas [Ketalar anesthesia; personal experience in 400 cases]. *Anesthesie, Analgesie, Reanimation*. 1971;28(5):903-944.
- 12 Holten Jensen A.M., Egebo K., Hansen A., Jorgensen C.C., Stürup A.G. Ketalar (CI-581): et nyt kortvirkende anaestetikum [Ketalar (CI-581): a new short-acting anesthetic]. *Nordisk Medicin*. 1970;84(34):1074-1077.
- 13 Knox J.W., Bovill J.G., Clarke R.S., Dundee J.W. Clinical studies of induction agents. XXXVI: Ketamine. *British Journal of Anaesthesia*. 1970;42(10):875-885. <https://doi.org/10.1093/bja/42.10.875>
- 14 Bunyatyan A.A., Vyzhigina M.A., Flerov E.V., Pilyaeva I.E., Stekolnikov V.V. Multicomponent intravenous anaesthesia with ketamine infusion in surgery of the lungs and mediastinum. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1982;5:16-20.
- 15 Stanchev S., Ilieva E., Yordanov E. Intramuscular ketamine anesthesia in early postoperative period after lung surgery. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1987;5:53-58.
- 16 Bunyatyan A.A., Pilyaeva I.E., Flerov E.V., Shmyrin M., Rostunova N.V. Multicomponent intravenous anaesthesia based on the drop infusion of ketamine. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1981;5:3-6.
- 17 Gologorsky V.A., Grinenko T.F., Askerov N.M. The pumping and contractile functions of the heart during abdominal surgery under combined anaesthesia based on ketamine drip infusion. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1985;3:3-5.
- 18 Danilevich E.Ya., Kostyuchenko A.L., Kuznetsova O.Yu., Mikhailovich V.A. Combined anesthesia employing ketamine at a prehospital stage in patients with severe trauma and shock. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1987;5:46-50.
- 19 Saltanov A.I., Gromova N.V., Smirnova K.D., Yagubov P.S., Kolomiysky AYu. Changes in hypophyseal-adrenal system and glucose-insulin homeostasis during ketamine anesthesia in children with malignant tumors. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1987;1:28-30.
- 20 Grinenko T.F., Gologorsky V.A., Makarova L.D., Askerov N.M. Sympathetiko-adrenaland hypophysial-adrenal systems in heart surgery with cardiopulmonary bypass under combined ketamine anaesthesia. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1986;2:6-8.
- 21 Trekova N.A., Flerov E.V., Mierbekov E.M., Kozhevnikov V.A. Quantitative assessment of bioelectrical brain activity during combined intravenous ketamine anaesthesia in cardiosurgical patients. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1986;4:3-7.
- 22 Tsyganiy AA, Gumenyuk BN. The effect of halothane, sodium hydroxybutyrate, ketamine, viadril and althesin on the insulin-producing pancreatic function, insulin transport and utilization. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1987;1:7-10.
- 23 Bredikis Yu.Yu., Markhertene I.A., Shileikis V.R., Dulyavichyus Z.P., Lukas R.I. The effect of kalipsol, thiopental sodium and fentanyl on the state of the sinoatrial node and the heart conduction system in patients with paroxysmal arrhythmias. *Anesthesiology and reanimatologia*. 1989;5:24-26.
- 24 Burakovskiy V.I., Beloyartsev F.F. Topical issues of cardiac surgery *Anesthesiology and reanimatologia*. 1977;5:16-25.
- 25 Anis N.A., Berry S.C., Burton N.R., Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology*. 1983;79(2):565-575. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
- 26 Vinik H.R., Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesthesia and Analgesia*. 1998;86(6):1307-1311. <https://doi.org/10.1097/00000539-199806000-00033>
- 27 Loftus R.W., Yeager M.P., Clark J.A., Brown J.R., Abdu W.A., Sengupta D.K., Beach M.L. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639-646. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181e90914>
- 28 Buchheit J.L., Yeh D.D., Eikermann M., Lin H. Impact of Low-Dose Ketamine on the Usage of Continuous Opioid Infusion for the Treatment of Pain in Adult Mechanically Ventilated Patients in Surgical Intensive Care Units. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2019;34(8):646-651. <https://doi.org/10.1177/0885066617706907>
- 29 Schwenk E.S., Viscusi E.R., Buvanendran A., Hurley R.W., Wasan A.D., Narouze S., Bhatia A., Davis F.N., Hooten W.M., Cohen S.P. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):456-466. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>
- 30 Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):521-546. <https://doi.org/10.1007/s12630-011-9560-0>
- 31 US Food and Drug Administration. Ketalar (ketamine hydrochloride) injection. Accessed May 25, 2021.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/016812s043lbl.pdf

32 Savvina I.A., Kostareva A.A., Fedorov A.V., Rutkovsky R.V., Rasputina D.A., Malkhozova A.M. The role of general

anesthetics in modulating the systemic inflammatory response in the perioperative period. *Anesthesiology and resuscitation*. 2017; 4 (5): 28–37.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов - не заявлен.

Данные материал не был заявлен ранее для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Финансирование - не проводилось.

Авторлардың үлесі. Бұл мақаланы жазуға барлық авторлар тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал бұрын басқа басылымдарда жариялау үшін мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған.

Бұл жұмыс барысында бөгде ұйымдар немесе медициналық өкілдер тарапынан қаржыландыру болған жоқ.

Қаржыландыру - қарастырылмады.

Authors' contributions. All authors took equal part in the writing of this article.

Conflict of interest - not declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers.

During this work there was no funding from third-party organizations or medical representatives.

Funding was not provided.

Сведения об авторах:

№	ФИО	Должность/место работы	Телефон	Эл.почта
1	Утегенова Жанна Амиралиевна	К.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова	87015700919	utegenova.zhanna@gmail.com
2	Джолдыбеков Тимур Садвакасович	К.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Казахстанско-Российского медицинского университета	87019104791	joldybekov.timur@gmail.com
3	Макенова Алтынай Маликовна	Врач анестезиолог-реаниматолог Центральной городской больницы г. Алматы	87472532235	malikovna_a@bk.ru