

Фон: Внутривенное введение субдиссоциативной дозы кетамина приобрело значительную роль в лечении различных острых болей. Когда внутривенный доступ недоступен, субдиссоциативная доза кетамина также может вводиться интраназальным путем. Другим неинвазивным путем введения кетамина может быть ингаляционный. Ингаляционный кетамин обладает биодоступностью примерно от 20 до 40% (по сравнению с внутривенным) и продолжительностью действия от 20 до 40 минут. Клинический вопрос: Какова анальгетическая эффективность и безопасность ингаляционного кетамина в 3 различных дозах для пациентов страдающих острыми и хроническими болезненными состояниями?

Что делали:

- Проспективное, рандомизированное, двойное слепое исследование
- Сравнение 3 доз ингаляционного кетамина:
  - 0,75 мг/кг
  - 1,0 мг/кг
  - 1,5 мг/кг
- Все пациенты могли получать до 3 доз ингаляционного кетамина для контроля боли
- Кетамин вдыхается через ингалятор, приводимый в действие дыханием

Результаты:

- Первичный: Разница в показателях боли по 11-балльной шкале (0-10 баллов) между всеми 3 группами через 30 минут
- Вторичный:
  - Необходимость в экстренной анальгезии (дополнительные дозы ингаляционного кетамина или внутривенного морфина)
  - Побочные эффекты через 30 и 60 минут
    - а) Использовали шкалу оценки побочных эффектов для диссоциативных анестетиков (SERSDA) и шкалу седативного возбуждения Ричмонда (RASS).
    - б) Шкала SERSDA включает усталость, головокружение, тошноту, головную боль, чувство нереальности происходящего, изменения слуха, изменения настроения, общий дискомфорт и галлюцинации, степень тяжести которых оценивается по 5-балльной шкале, при этом 0 означает отсутствие каких-либо побочных эффектов, а 4-серьезные беспокоящие побочные эффекты
    - в) RASS оценивает степень возбуждения и/или седации по 10-балльной шкале с баллами в диапазоне от -5 (неуправляемый до 0 (внимательный и спокойный) до 4 (агрессивный).

Критерии включения:

- Взрослые пациенты ( $\geq 18$  лет)
- Проступившие в приемное
- Острая боль
  - а) Острая боль включала: травматическую и нетравматическую боль в животе, боку, спине, опорно-двигательном аппарате и головную боль
  - Обострение хронических болезненных состояний
    - а) Хроническая боль включала: хроническую боль в животе, опорно-двигательный аппарат, боль в спине и невропатическую боль
  - Начальная оценка боли  $\geq 5$  по стандартной 11-балльной (от 0 до 10) числовой шкале оценки (NRS)
  - Оправданное применение кетаминовой анальгезии по определению лечащего врача

Критерии исключения:

- Болезненные состояния, требующие немедленного вмешательства (лечения) лечащего врача
- Измененный психический статус
- Нестабильные витальные показатели (САД  $< 90$  или  $> 180$  мм рт. ст., Пульс  $< 50$  или  $> 150$  ударов в минуту, или RR  $< 10$  или  $> 30$  ударов в минуту)
- Острая интоксикация
- Получал опиоиды в течение 4 часов до поступления

- Аллергия на кетамин
- Пациенты с фактической массой тела >150 кг
- Невозможность получить согласие
- Анамнез злоупотребления алкоголем или наркотиками
- Беременные или кормящие пациенты

Результаты:

- зарегистрировано 120 пациентов (40 в каждой группе)

а) 120 пациентов доступны через 30 минут

б) 109 пациентов доступны через 120 минут

- Разница в средних показателях боли через 30 минут:

а) 0,75 мг/кг против 1,0 мг/кг: 0,25; 95% ДИ 1,28 - 1,78

б) 1,0 мг/кг: против 1,5 мг/кг: 0,025; 95% ДИ -1,51 до 1,56

в) Изменение показателя боли было одинаковым в 3 группах (среднее значение 4,1).

г) Снижение показателей боли с исходного уровня за 30 минут было более 1,3 (клинически значимо).

д) НО не наблюдалось различий в средних показателях боли NRS между 3 группами доз через 30 минут

ж) Снижение средних показателей боли NRS по сравнению с исходным уровнем во все последующие моменты времени (от 15 до 120 минут) у всех пациентов

- 15 пациентов получили экстренную анальгезию

а) 5 получили дополнительную дозу ингаляционного кетамина

б) 10 получили внутривенный морфин

в) 5 пациентов в когорте 0,75 мг/кг

г) 6 пациентов в когорте 1,0 мг/кг

д) 4 пациента в когорте 1,5 мг/кг

- Ни в одной из групп не произошло серьезных нежелательных явлений

а) Общие проявления психо-перцептивных эффектов были близки к 25% через 30 минут после ингаляции кетамина, однако доля испытывающих головокружение и усталость, была одинаковой во всех 3 группах

Сильные стороны:

- 1-е исследование по оценке целесообразности и обезболивающей эффективности ингаляционного кетамина в лечении боли

- Объем вдыхаемого кетамина был стандартизирован на уровне 5 мл для каждой группы путем добавления обычного физиологического раствора в каждый шприц

- Исходные характеристики в отношении возраста, пола, витальных показателей и начальных показателей боли были одинаковыми во всех 3 группах

- Авторы измеряли остаточное количество препарата в ингаляторе после каждого лечения и рассчитывали фактическую дозу, полученную пациентами, и сравнивали ее с заказанной дозой.

- Пациентам разрешалось принимать экстренный морфин (В/в), если они не хотели получать дополнительную дозу ингаляционного кетамина.

Обсуждение:

- Авторы продемонстрировали, что введение ингаляционного кетамина приводило к значительному уменьшению боли во всех 3 группах дозирования и обеспечивало кратковременное облегчение боли (до 120 минут).

- 1,5 мг/кг ингаляционного кетамина не обеспечивали лучшего обезболивания по сравнению с дозами 0,75 мг/кг и 1 мг/кг для кратковременного обезболивания

- Среднее изменение показателя боли через 30 минут составило 4 балла, а через 120 минут-5 баллов

- Авторы искали минимальную клинически значимую разницу в баллах боли 1,3 между 3 группами в течение 30 минут в качестве основного результата.

- Большинство пациентов страдали от острой боли в опорно-двигательном аппарате травматического и нетравматического происхождения

- В группе 0,75 мг/кг больше пациентов жаловались на боль в боку и обострение хронической боли по сравнению с другими группами, а в группе 1,5 мг/кг было больше пациентов с болью в животе

- Никакого сравнения с плацебо или другими активными анальгетиками, чтобы увидеть, лучше ли ингаляционный кетамин, но на самом деле это не слабость исследования, так как это не то, что авторы намеревались сделать

- Никакие другие обезболивающие препараты не назначались в качестве лечения 1-й линии. Кетамин не является средством 1-й линии для обезболивания, но для целей исследования имеет смысл. Было бы интересно посмотреть, как он работает, после того как мы сначала попробуем стандартные обезболивающие препараты

- ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: Частота психо-перцептивных эффектов в 25% значительно ниже, чем в предыдущем исследовании, в котором рассматривался субдиссоциативный кетамин, вводимый в виде медленной инфузии (54%) по сравнению с внутривенным введением (92%).

- ВАЖНОЕ ПРИМЕЧАНИЕ: В этом исследовании 10/120 пациентам потребовалась опиоидная экстренная анальгезия. Это ниже, чем число пациентов, нуждающихся в экстренной анальгезии опиоидами, по сравнению с В/в субдиссоциативным исследованием кетамина, проведенным в 2015 году (17/90).

Заключение автора: "Мы не обнаружили разницы между всеми 3 дозами кетамина, вводимыми через небулайзер для кратковременного лечения умеренной или сильной боли в отделении неотложной помощи".

Итог: 0,75 мг/кг ингаляционного кетамина было одновременно эффективным и безопасным в контроле острой боли в отделении неотложной помощи. Кроме того, по сравнению с предыдущими данными, касающимися внутривенного субдиссоциативного кетамина, по-видимому, имеется сигнал о снижении уровней психо-перцептивных эффектов и необходимости в дополнительной анальгезии. Однако последние два вывода необходимо будет изучить в ходе исследования, сравнивающего ингаляционный и внутривенный кетамин.