



EJA

Eur J Anaesthesiol 2017; **34**:571–575

EDITORIAL

History of anaesthesia

The ketamine story – past, present and future

Georges Mion

История анестезии

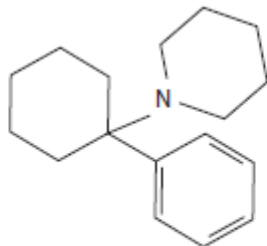
История кетамина – прошлое, настоящее и будущее

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2022 год*



История кетамина начинается в 1950-х годах в лабораториях *Parke-Davis* в Детройте, штат Мичиган, США. В то время в лаборатории *Parke-Davis* искали среди циклогексиламинов «идеальный» анестетик с обезболивающими свойствами.

Maddox, химик, открыл процесс, который привел к синтезу фенциклидина или РСР [N-(1-фенилциклогексил)-пиперидин] 26 марта 1956 г. [1,2] Фармаколог *Chen*, получил соединение CI-395 (рис. 1) 11 сентября 1958 г. Вместе с *Domino* [1] они приступили к экспериментальному изучению действия препарата на животных. Фенциклидин вызывал сильное обезболивание у животных: лапаротомии проводились у обезьян без боли, но животные находились в каталептическом состоянии с открытыми глазами, а миорелаксация была некачественной. *Chen* [3] определил каталепсию как «характерное акинетическое состояние с потерей ортостатических рефлексов, но без нарушения сознания, при котором конечности кажутся парализованными из-за моторной и сенсорной недостаточности».



CI-395, Phencyclidine or N-(1-phenyl-cyclohexyl)-piperidine.

Рисунок 1.

В последующем в лаборатории *Parke-Davis* исследовали потенциал фенциклидина в качестве анестетика для человека под торговым названием *Sernyl*. В 1958 году *Greifenstein* (1915–1997), профессор анестезиологии в Государственном университете Уэйна, Детройт, опубликовал первые исследования *Sernyl* на людях. *Sernyl* вызывал повышение артериального давления, частоты дыхания и минутного объема с сохранением роговичных и гортанных рефлексов. Отмечалось наличие нистагма и повышенного слюноотделения. Эти исследования выявили подлинный наркоз с каталептическим состоянием, мощной амнезией и анальгезией. [4] *Greifenstein u John Stirling Meyer*, заведующий

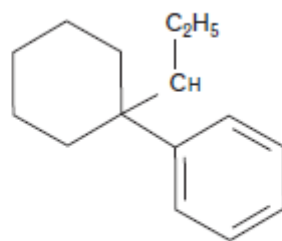


кафедрой неврологии в Государственном университете Уэйна, пришли к выводу, что фенциклидин вызывает «*центрально опосредованный синдром сенсорной депривации*». [1]

У 30 пациентов серии *Greifenstein* всю операцию можно было выполнить при использовании только одного *Sernyl*. Однако, результат оказался неудовлетворительным при операции у 13 больных, пятеро из которых испытывали тяжелое возбуждение. Десять из 64 пациентов были неуправляемы в послеоперационном периоде, а у некоторых наблюдалось очень длительное послеоперационное восстановление (от 3 до 18 часов). Сразу же было замечено, что ни в одном случае ЭЭГ не напоминала запись, полученную после введения барбитуратов, и не напоминала картину сна. [4]

Johnstone u Evans опубликовали свой клинический опыт в *British Journal of Anesthesia* в 1959 г. [5] Они заявили, что «*Sernyl несомненно, был самым сильным общим обезболивающим средством, которое использовалось в клинической медицине*». Он имел уникальное преимущество перед другими седативными средствами и анальгетиками, заключающееся в том, что не вызывал угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной функций, угнетения глоточных и гортанных рефлексов и мог безопасно использоваться у пожилых пациентов. Однако полезность препарата ограничивалась возбуждением, которое иногда сохранялось более 12 ч после однократного введения. Авторы говорили о психотических реакциях. [5]

С ростом клинических знаний стало ясно, что фенциклидин не подходит для анестезии человека. Этициклидин, CI-400 или PCE (N-этил-1-фенил-циклогексилламин; рис. 2), был разработан в лаборатории *Parke-Davis* в конце 1950-х, [6] но из-за частых галлюцинаций и сопутствующего открытия кетамин он был не нашел широкого применения в клинической практике.



CI-400, Eticyclidine or N-ethyl-1-phenyl-cyclo-hexylamine.

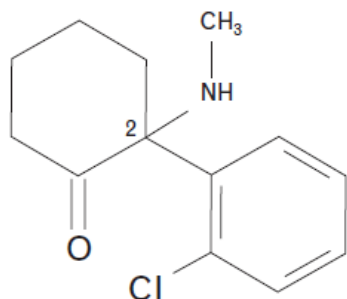
Рисунок 2.



Препарат вызывал состояние кататонии с генерализованной ригидностью и, подобно фенциклидину, не оказывал ни респираторного, ни циркуляторного угнетающего действия. В 1960 г. *Collins et al.* анализировал предоставленное состояние сознания как своего рода транс, приводящий к «диссоциации» от окружающей среды. На ЭЭГ дельта-волны оказались связанными с обезболивающим эффектом. Они предположили, что механизм мог быть прямой корковой диссоциацией или блоком таламуса или таламокортикальных путей. [7] В 1970-х годах этициклидин, был внесен в список запрещенных наркотиков Списка I.

Cal Bratton, руководитель отдела фармацевтических исследований в лаборатории *Parke-Davis*, продвигал дальнейший синтез родственных соединений в надежде уменьшить побочные эффекты фенциклидина. [1] *Calvin Lee Stevens* (1923–2014 гг.), был химическим консультантом компании *Parke-Davis*. Он был профессором органической химии в Государственном университете Уэйна (Детройт, Мичиган). *Stevens* решил синтезировать уникальную серию производных фенциклидина в своей лаборатории. *Chen, McCarthy* и другие [8] проверили их на животных, особенно на обезьянах.

Одно из средств, синтезированное *Calvin Lee Stevens* в 1962 году, обладало превосходной анестезией и имело кратковременное действие. Для испытаний на людях он был выбран как CI-581 [2-(O-хлорфенил)-2-метиламиноциклогексанон] [1], и поскольку он представлял собой кетон вместе с амином, его называли кетамином (рис. 3). Удивительно, но *McCarthy et al.* [8] описал его в 1965 году как соединение с каталептическим, обезболивающим и анестезирующим действием, но без снотворного эффекта.



CI-581, Ketamine [2-(O-chloro-phenyl)-2-methyl-amino cyclohexanone].

Рисунок 3.



В начале 1964 года лаборатория *Parke-Davis* связалась с *Domino* для изучения CI-581 на людях. Поскольку он не был анестезиологом, он позвонил своему коллеге доктору *Corssen*, профессору анестезиологии Мичиганского университета, который интересовался внутривенными анестетиками. Доктор *Corssen* (1916–1990), который был героем войны в Вермахте во время Второй мировой войны, после войны эмигрировал в Соединенные Штаты и занимался анестезиологией и обезболиванием. Первое введение препарата было проведено *Corssen* и *Domino* 3 августа 1964 года заключенным-добровольцем в тюрьме Джексон в штате Мичиган. [9] Частота побочных эффектов была у каждого третьего. *Corssen* и *Domino* заметили, что пациенты описывали ощущение парения в открытом космосе и отсутствие чувствительности в конечностях. [1] *Domino et al.* [10] опубликовали первые клинические исследования в 1965 году. У них было «долгое обсуждение» того, как они будут публиковать данные. Термин «шизофреномиметик», вероятно, задушил бы в зародыше будущее новой молекулы, и трое исследователей собирались ввести термин «сновидение» для описания особого состояния анестезии, когда, к счастью, после разговора *Domino* со своей женой Тони о том, что пациенты казались «отключенными», она предложила термин «диссоциативная анестезия». [1] Так был окончательно охарактеризован кетамин. [11] Диссоциативная анестезия позже была описана как электрофизиологическая и функциональная диссоциация между таламокортикальной и лимбической системами.

Domino et al., продолжали исследовать и публиковать информацию о кетамине, [12–15] и вскоре в литературе появились статьи немецких, [16–18] итальянских, [19] бразильских, [20] японских [21] и датских [22] команд. Кетамин появился во Франции в 1970 году после публикации *Lassner* в 1968 году в «*Les Cahiers d'Anesthe' siologie*». [23] Команды *Vourc'h et al.* [24] и *Gauthier-Lafaye et al.* [25] опубликовал первые результаты французских клинических испытаний. Кетамин обеспечивал сильное обезбоживание, но был менее сильным и имел значительно более короткую продолжительность действия, чем фенциклидин, особенно в отношении проблемных психических эффектов. Появление кетамина в Великобритании в конце 1969 года было описано как «катастрофа», от которой препарат так и не оправился. [9] В 1970 году галлюцинации считались настолько неприятными, что кетамин пациентам вводили гораздо реже, чем барбитураты. [26]



После того, как кетамин был запатентован в Бельгии в 1963 году, он использовался только в ветеринарии. После того, как лаборатория *Parke-Davis* запатентовала его для использования на людях и животных в 1966 году, кетамин стал доступен по рецепту в 1969 году в форме гидрохлорида кетамина под названием Кеталар. Он был официально одобрен для использования Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 1970 году и из-за его симпатомиметических свойств и большого запаса безопасности применялся в качестве полевого анестетика для солдат во время войны во Вьетнаме.

Обезболивающие свойства молекулы были в то время основным аргументом в пользу ее разработки. Вскоре для ограничения возникающего возбуждения были предложены хлорпромазин [27], диазепам [28] или дроперидол [29], что оставалось реальной проблемой для процедур, в которых в качестве индуцирующего агента использовался кетамин. [30] *Gorringer et al.* [31] предупредил в 1970 г. о необходимости введения индукционной дозы не менее чем за 60 с и во избежание бесполезной стимуляции во время фазы выхода. В 1971 г. *Sadove et al.* [32] продемонстрировали, что «субдиссоциативные» дозы (0,44 мг/кг) кетамина обладают обезболивающими свойствами с умеренными побочными эффектами.

В последующие годы во многих работах разъяснялось обращение с кетамином, такое как внутримышечное введение, [33] его фармакокинетика, [34–37] и фармакокинетика его изомеров, [38] и показания для применения (шок, [39] астма, неотложные и кризисные ситуации, ожоги, акушерство, обезболивание, и т.д.), а также споры относительно повышенного внутричерепного давления [40,41] или эпилепсии. [42] *White et al.*, [43] одними из первых, изучивших изомеры кетамина у человека, опубликовали блестящий обзор в журнале *Anesthesiology* в 1982 г. [44]

Обеспокоенность по поводу так называемых психоделических эффектов кетамина и появление новых внутривенных снотворных препаратов, таких как пропофол, вызвало заметное снижение использования кетамина в богатых странах. Более того, злоупотребление кетамином [45] отмеченное во время войны во Вьетнаме и на восточном побережье Соединенных Штатов и возросшее с 1978 года после публикации двух книг; «Путешествие в яркий мир» *Marcia Moore's* (1928–1979) и «Ученый» *John Lily's* (1915–2001), в которых



авторы раскрывают свой психоделический опыт. Из-за этого злоупотребления, кетамин был отнесен к веществам класса III Закона США о контролируемых веществах в 1999 г. Интересным побочным эффектом психоделических свойств кетамина, особенно индукции околосмертных переживаний, [46] стало развитие терапевтического применения кетамина в паллиативной медицине. [47] В своей книге «Кетамин: сны и реальность» *Jansen*, доктор философии, английский психиатр, предположил, что под медицинским наблюдением мощные целебные свойства препарата можно использовать для лечения определенных психических расстройств (так называемая КПТ: кетаминовая психоделическая терапия).

За последние 20 лет многочисленные исследования произвели революцию в области знаний о кетамине. В 1980 году *Collingridge* [48] обнаружил, что активация глутаматного N-метил-D-аспаратного кальциевого канала (рецептора NMDA) отвечает за индукцию синаптической пластичности, а в 1986 году *Morris* показал, что блокада рецептора NMDA вызывает неспособность формировать пространственную память у грызунов. Открытие рецептора NMDA и его неконкурентного ингибирования кетамином, [49] впервые обнаруженное группой *David Lodge's* в начале 1980-х годов, [50] привело к большим достижениям в патофизиологии гипералгезии, [51] шизофрении [52] и психического функционирования. [53] Стало очевидным, что память, мышление и сознание являются результатом синаптической пластичности и тонкой настройки глутаматергических влияний через явления, опосредованные рецепторами NMDA.

В начале 1990-х годов, с появлением ремифентанила, [54] Грааль высокодозной опиоидной анестезии был близок к достижению. Напротив, высокие концентрации опиоидов в плазме, обусловленные очень коротким контекстуальным периодом полураспада, вызвали неожиданную проблему опиоид-индуцированной гипералгезии. [55] Причина этого не была сразу установлена, и считалось, что в ближайшем послеоперационном периоде пациенты страдали только от снижения эффекта опиоидной анальгезии. Активные исследования в области блокады NMDA-рецепторов привели к решительному прогрессу в понимании этого феномена. [56] На самом деле было продемонстрировано, что опиоиды вместе с вызыванием мощной анальгезии через мю-рецепторы способны открывать NMDA-рецепторы дозозависимым образом и вызывать



опиоид-индуцированную гипералгезию. [57] Это привело к смене парадигмы в лечении периоперационной и других категорий боли, особенно хронической боли, [58] и к возвращению кетамина в качестве препарата, блокирующего NMDA-рецепторы, и так называемого антигипералгезирующего препарата. [59]

Кетамин в настоящее время используется для лечения резистентной депрессии. [60] Действительно, за 25 лет до первых рандомизированных контролируемых испытаний кетамина при депрессии *Berman et al.* [61] и *Kudoh et al.* [62] продемонстрировали, что низкие дозы кетамина улучшают послеоперационное состояние пациентов с депрессией, *Sofia* экспериментально обнаружила, что кетамин обладает антидепрессивной активностью. [63] Поскольку, в отличие от обычных антидепрессантов, кетамин действует не в течение нескольких недель, а всего лишь в течение нескольких часов, он был предложен в качестве потенциально быстрого антидепрессанта у пациентов с высоким суицидальным риском. [64]

Сегодня интерес к кетамину сохраняется. Его ценность и безопасность при анестезии и аналгезии были продемонстрированы на тысячах пациентов, и спустя более 50 лет кетамин действительно возвращается в клиническую практику. В менее благополучном мире, а также после войны во Вьетнаме 40 лет назад, он остается единственным важнейшим анестезирующим средством, позволяющим проводить операции там, где без него ничего не было бы возможно. [65]

В течение 2000-х годов кетамин занял исходную позицию антигипералгетического препарата, заняв достойное место в арсенале современных мультимодальных аналгетиков. [66] В ближайшем будущем его химический состав может измениться. В дополнение к возможному распространению использования S-(β)-кетамина, могут стать доступны новые аналоги кетамина сверхкороткого действия [67] или даже его антагонисты. [68]

Может ли это быть определенным концом полувека проблем при использовании кетамина?

Литературные источники доступны в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Eur J Anaesthesiol 2017; 34:571–575