



# Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии

А. А. ИВКИН, Е. В. ГРИГОРЬЕВ

НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, РФ

РЕЗЮМЕ

Проблема церебропротекции в кардиохирургии актуальна несмотря на все применяемые методики. Благодаря своим свойствам кетамин может занять нишу в решении данной проблемы. В обзоре представлен анализ литературы с описанием его применения для анальгезии, седации и церебропротекции, а также снижения системного воспалительного ответа. Освещены механизмы его действия и рекомендуемые дозы, а также представлены схемы использования как во время анестезии, так и в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** дети, кетамин, церебропротекция, кардиохирургия, нейроваскулярная единица

**Для цитирования:** Ивкин А. А., Григорьев Е. В. Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 122–130. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-122-130.

## The importance of ketamine for cerebral protection in pediatric cardiac surgery

A. A. IVKIN, E. V. GRIGORIEV

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

The problem of cerebral protection in cardiac surgery is relevant, despite all the techniques used. Due to its properties, ketamine can occupy its niche in solving this problem. The article analyzes current literature sources and describes the use of ketamine for analgesia, sedation and cerebral protection, and analyzes its properties for reducing the systemic inflammatory response. The mechanisms of its action and recommended doses are given, and schemes for its use both during anesthesia and the postoperative period are presented.

**Keywords:** children, ketamine, cerebral protection, cardiac surgery, neurovascular unit

**For citation:** Ivkin A. A., Grigoriev E. V. The importance of ketamine for cerebral protection in pediatric cardiac surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 122–130. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-122-130.

Для корреспонденции:

Ивкин Артем Александрович  
E-mail: aai-tema@mail.ru

Correspondence:

Artem A. Ivkin  
E-mail: aai-tema@mail.ru

### Введение

Тренды развития современной кардиохирургии и кардиоанестезиологии у детей направлены на снижение объема вмешательства, времени анестезии и искусственного кровообращения. Все это вкупе с мерами по ограничению системного воспалительного ответа (ультрафильтрация, ограничение трансфузии, модификации искусственного кровообращения) должно приводить к снижению выраженности церебрального повреждения [1, 8]. Однако частота развития послеоперационных когнитивных нарушений остается высокой. К примеру, показательным является сравнение частоты возникновения послеоперационного делирия у детей после хирургических вмешательств: в абдоминальной хирургии – 13%, урологии и ортопедии – 15%, оториноларингологии – 26% [47]. При этом в кардиохирургии послеоперационный делирий фиксировался у 49% пациентов детского возраста [36].

2 главных причины способствуют такой высокой частоте послеоперационных когнитивных нарушений при коррекции врожденных пороков сердца у детей. Во-первых, большинство таких операций выполняется в первые годы жизни, а, как известно, детский мозг активно формируется до 3 лет, происходят процессы синаптогенеза и миелинизации, развитие глии [21]. Соответственно, любое вмешательство в данном возрастном периоде сильнее

отражается на головном мозге ребенка и с большей вероятностью приводит к последующей его дисфункции.

Второй причиной является то, что любая кардиохирургическая операция располагает широким набором факторов, негативно влияющих на головной мозг. Эпизоды нарушения гемодинамики и газового состава крови, микроэмболия, температурные колебания – все это способно напрямую поражать компоненты нейроваскулярной единицы [24, 25]. Механизм такого повреждения заключается в нарушении питания компонентов нейроваскулярной единицы, что приводит к дисфункции  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы. Снижается активность АТФ-зависимых  $\text{K}^+$ -каналов, открытие  $\text{K}^+$ -зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов нарушается, что приводит к гиперполяризации мембран нейронов и последующему отсутствию электрической активности, следующему за периодом энергетического голода. Наступление деполяризации замедляется из-за накопления  $\text{K}^+$  во внеклеточном пространстве, а массивный поток натрия и кальция вовнутрь клетки приводит к полной потере мембранного потенциала. Деполяризация приводит к выбросу эксайтотоксичного глутамата из нервных окончаний, который стимулирует глутаматные рецепторы NMDA и AMPA, что дополнительно увеличивает поток натрия и кальция вовнутрь клетки, а калия из нейронов. Значительное увеличение концентрации кальция приводит к некрозу и/или апоптозу нейрональной



*Патогенез развития повреждения нейроваскулярной единицы и церебропротективные эффекты кетамина  
Pathogenesis of the development of neurovascular unit damage and cerebroprotective effects of ketamine*

клетки. Более того, активация NMDA-рецепторов приводит к выключению транскрипционного фактора, ответственного за продукцию нейротрофического фактора, что приводит к замедлению процессов нейропластичности и нейрогенерации [19, 30]. Данные процессы сопровождаются развитием нейровоспаления, характеризующегося локальной продукцией цитокинов, разрушающих не только нейроны и глию, но также и гематоэнцефалический барьер, который в норме оберегает нейроваскулярную единицу от воздействия системных цитокинов [16]. При этом активен и ряд факторов, инициирующих и потенцирующих тот самый системный воспалительный ответ: контакт крови с экстракорпоральным контуром, гемолиз, трансфузия, обширная хирургическая травма тканей [2, 23]. Таким образом, свое влияние на нейроваскулярную единицу будут оказывать и системные цитокины. Наглядно схема патогенеза церебрального повреждения представлена на рисунке.

На сегодняшний день в мире нет препаратов с доказанной эффективностью для периоперационной церебропротекции кроме дексметомидина – именно к таким выводам пришли авторы 2 крупных метаанализов, посвященных данной группе препаратов [31]. Однако с каждым годом появляется все большее количество публикаций, посвященных кетамину, но не как анестетику, а как средству для седации, анальгезии и церебропротекции. Описанные свойства кетамина могли бы существенно улучшить результаты лечения пациентов детского возраста с врожденными пороками сердца в виде снижения числа послеоперационных когнитивных нарушений через различные механизмы. Изучение таких эффектов кетамина и публикаций по его применению в периоперационном

периоде и стало целью нашего литературного обзора. Поиск литературных источников был произведен по ключевым словам в научных базах Scopus, PubMed и Elibrary. Приоритет при выборе источников был отдан метаанализам, систематическим обзорам и рандомизированным исследованиям, опубликованным не более 5 лет назад.

### Фармакология кетамина

Кетамин является производным фенициклидина, синтезирован в 1962 г. По химической формуле это 2-(О-хлорофенил)-2-метил-амино-циклогексанон, то есть он содержит в себе кетонную и амидную группу, за что и получил свое название. Молекула кетамина состоит из хлорфенилового и циклогексанового кольца. Наличие хирального центра у циклогексанового кольца обуславливает наличие двух изомеров кетамина – S и R. Во многих странах доступен S-кетамин, в России же используется только рацемическая смесь из S- и R-кетамин. Такая смесь является менее эффективной по своим клиническим эффектам из-за того, что аффинность S-кетамин к NMDA-рецепторам (основной точке приложения кетамина) выше в 4 раза. По этой причине активность такой изоформы кетамина выше, а частота психомиметических эффектов ниже [34, 51]. Именно психомиметические эффекты обуславливают то, что в настоящее время кетамин все реже используется для анестезии. К ним относятся: головная боль, галлюцинации, двоение в глазах, психомоторное возбуждение, тошнота, рвота, а также головокружение и парестезии [40].

Именно благодаря действию на NMDA-рецепторы кетамин обладает церебропротективным эффек-

том. Ингибирование NMDA-рецепторов приводит к замедлению патологических процессов повреждения нейроваскулярной единицы, описанных ранее. Играет свою роль и влияние кетамина на системный воспалительный ответ, которому будет уделено внимание позднее. При этом кетамин способен воздействовать и на другие рецепторы, вызывая разнообразные клинические эффекты: ингибирует потенциал-зависимые натриевые каналы, чем обусловлен его гипнотический эффект; блокирует ацетилхолиновые рецепторы, вызывая бронходилатацию, а также стимулирует пуринергические и опиоидные рецепторы, способствуя анальгетическому эффекту [45]. Помимо этого, кетамин имеет дозозависимый ингибирующий эффект на транспорт моноаминов, чем обусловлен симпатомиметический эффект и его роль в качестве антидепрессанта [33]. Биодоступность кетамина при внутривенном введении составляет 99–100% и время наступления действия – 40–50 секунд, при внутримышечном введении – 90–93% и 4–5 мин соответственно. Биодоступность интраназальной формы кетамина, которая сейчас набирает популярность для премедикации, находится в диапазоне 45–50% [26, 37]. Однако стоит отметить заранее, что, несмотря на высокую эффективность, назальная форма кетамина в РФ пока не зарегистрирована. В процессе метаболизма из кетамина образуется норкетамин, обладающий анестетической и анальгетической активностью, которая составляет примерно 20–30% от таковой у кетамина [50].

### Анальгезия кетамином

Любая кардиохирургическая операция обладает большим количеством триггеров для возникновения выраженного болевого синдрома – большой объем операции и ее длительность, длительное стояние дренажей и нарушенная целостность грудной клетки, затрудняющая дыхание [18]. Однако адекватная анальгезия необходима не только по этой причине. В статье J. L. Vincent (2016) указано, что анальгезия является одним из ключевых моментов в пациент-ориентированной стратегии пребывания пациента в отделении реанимации, направленной в том числе на снижение вероятности возникновения послеоперационных когнитивных расстройств [46]. Проблема в том, что анальгезия, основанная на нестероидных противовоспалительных средствах, не всегда обладает должной эффективностью в борьбе с болевым синдромом после операции, а применение опиоидных препаратов имеет ряд ограничений за счет снижения уровня сознания, а также собственного побочного действия на дыхательный центр и желудочно-кишечный тракт [7]. Кетамин лишен таких недостатков, однако обладает свойством анальгезии, которая реализуется путем воздействия на чувствительные волокна типа А в спинном мозге [32]. При этом его анальгетическая эффективность была многократно доказана. Многие работы демонстрируют,

что анальгетические свойства кетамина возможно использовать начиная с момента самой операции, даже без его дальнейшей инфузии. В одном из исследований с участием детей, которым выполняли аденотонзиллэктомию, продемонстрирована меньшая интенсивность послеоперационной боли и частота возбуждения у исследуемых, получивших однократный болюс кетамина в дозе 0,25 мг/кг на операции по сравнению с контрольной группой [15]. Подобные данные были получены и в работе другого коллектива авторов, изучивших применение кетамина при таком же оперативном вмешательстве и доказавших снижение болевого синдрома в течение 24 часов послеоперационного периода в группе с кетамином [9].

Эффективностью обладает не только внутривенная форма кетамина. При анализе ряда работ, в которых применяли интраназальное его введение, выявлены эффективные анальгетические свойства кетамина при травмах конечностей у детей, почечной колике и мигрени. Однако авторы исследования отмечают, что преимуществ перед опиоидной анальгезией назальный кетамин не имел. Более того, побочные эффекты в виде головокружения и тошноты фиксировались чаще у пациентов, которым вводили кетамин [38]. В систематическом обзоре V. Pansini et al. (2021) приведено сравнение по нескольким исследованиям интраназального кетамина в дозе 1–1,5 мг/кг и фентанила в дозе 1,5 мкг/кг при травмах конечностей. Ими сделан вывод об их равном анальгетическом эффекте, но большей частоте возникновения тошноты у пациентов в группе с кетамином [35]. При этом интраназальная форма кетамина обладает рядом неоспоримых преимуществ перед внутривенной, таких как легкость введения и отсутствие потребности в сосудистом доступе, особенно когда речь заходит о догоспитальной анальгезии или оказании экстренной помощи [13]. Безусловно, такой путь введения кетамина мог бы быть полезен и при коротких хирургических манипуляциях в послеоперационном периоде – удалении дренажей или болезненных перевязках.

Итогом большого количества работ по описанию анальгетических свойств кетамина стал метаанализ 2017 г., в котором были изучены 45 исследований различных методов анальгезии в послеоперационном периоде и был сделан однозначный вывод о безопасности и высокой эффективности кетамина [6]. Ввиду наличия достаточной доказательной базы в 2018 г. в США были опубликованы рекомендации Американского общества анестезиологов по применению кетамина для лечения боли [10]. В них введение кетамина в послеоперационном периоде было рекомендовано следующим категориям пациентов: пациенты после оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта; пациенты, которым требуется быстрая активизация после операции; пациенты, которые толерантны или зависимы от опиоидных веществ; пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна. Не рекомендовано введение кетамина было только пациентам с тяжелой пече-

ночной недостаточностью, ишемической болезнью сердца высокого риска и пациентам с повышенным внутричерепным или внутриглазным давлением, с психическими заболеваниями, а также беременным. Касательно дозировок были даны следующие рекомендации: болюсное однократное введение – не более 0,35 мг/кг, постоянная внутривенная инфузия – не более 1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>. При этом вопрос выбора дозы кетамина для продленной инфузии остается дискуссионным. Ряд работ по пациентам детского возраста, где применяли инфузию кетамина и доказана его анальгетическая активность, рекомендуют дозировку от 0,5 до 0,8 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> [4, 43]. По этой причине, вероятно, необходимо титровать дозировку до достижения оптимального эффекта в диапазоне 0,5–1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>. Интересен контраст дозировок, использованных в последних исследованиях, с тем, что рекомендовали для анальгезии у детей еще в конце 20 века, когда описывали инфузию кетамина в дозе 1 и даже 2 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> с целью анальгезии после кардиохирургических операций [22]. При этом все работы едины в том, что описывают гемодинамическую и респираторную стабильность пациентов при продленной инфузии кетамина с целью анальгезии. При необходимости возможна и длительная инфузия кетамина в течение нескольких послеоперационных суток. Еще в 1997 г. было опубликовано исследование и показано, что после 72 часов инфузии не наблюдалось значимого накопления кетамина или его метаболитов в крови пациентов при применении его в субанестетической дозе [44]. Никаких литературных упоминаний об увеличении числа побочных эффектов в связи с длительной инфузией кетамина также не обнаружено.

### Седация кетамин

Помимо анальгезии, весомый вклад в профилактику послеоперационных когнитивных расстройств и делирия вносит седация. Если говорить о короткой седации для каких-либо непродолжительных по времени процедур, то в современной литературе лидирует тренд не моноседации кетамин, а его сочетания с другими препаратами. Например, в исследовании V. S. Joshi et al. (2017) проводилось сравнение седации для выполнения эндоваскулярной катетеризации полостей сердца 2 разными стратегиями: в 1-й группе дексмететомидин вводили внутривенно болюсно в дозе 1 мкг/кг с дальнейшей инфузией 0,5 мкг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>, во 2-й группе болюсно вводили пропофол в дозе 1 мг/кг с дальнейшей его инфузией 0,1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>. Кетамин в обеих группах применяли одинаково – 1 мг/кг в виде болюсного введения и инфузия также в дозе 1 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup> [29]. Обе стратегии авторами работ были признаны безопасными, однако в группе с дексмететомидином была больше выражена склонность к брадикардии, а также медленнее происходило восстановление сознания после седации. В другом исследовании детей, которым проводили такие же процедуры,

было выделено уже 4 группы: пропофол + кетамин, пропофол + дексмететомидин, дексмететомидин + кетамин и кетамин + мидазолам [42]. Все стратегии оказались безопасными, однако наименьшую гемодинамическую и респираторную стабильность имели пациенты в группе пропофол+дексмететомидин, а наибольшее время восстановления сознания зафиксировано в группе кетамин+мидазолам. Наиболее быстро и почти одинаково по времени сознание восстановилось в группах кетамина с пропофолом и дексмететомидином. Другой коллектив авторов использовал 2 вида седации у 347 детей для проведения у них МРТ [41]. В одной группе была применена моноседация пропофолом в дозе 10 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>, в другой сочетание болюсного введения кетамина в дозе 1 мг/кг и инфузии пропофола 5 мг·кг<sup>-1</sup>·ч<sup>-1</sup>. В обеих группах не выявлено значимых гемодинамических или респираторных нарушений, также не отличались они по частоте развития послеоперационного делирия, тошноты и рвоты. При этом время восстановления сознания было значительно меньше в группе с кетамин – в среднем 38 против 54 мин. Стоит только отметить, что дозы пропофола в обеих группах скорее анестетические, но авторы в своей работе использовали термин «седация».

Отдельного внимания заслуживает назальная форма кетамина. В одном из исследований интраназальный кетамин показал лучшую гемодинамическую стабильность по сравнению с интраназальным дексмететомидином для короткой седации в сочетании с внутривенным введением мидазолама [27]. Однако седация возможна и с внутривенным введением препарата, что указано выше. Большой проблемой становится премедикация у детей младшего возраста при разлучении их с родителями и попытке установить внутривенный катетер или провести масочную индукцию анестезии. Крупный метаанализ 2022 г., включивший работы именно о таком применении интраназального кетамина, демонстрирует вывод о его высокой эффективности в предоперационном периоде у детей. Стоит отметить, что в этом же исследовании, как и во многих других, проводилось сравнение с назальной формой дексмететомидина, которая по эффективности оказалась равной кетамину, главным отличием стала только склонность к брадикардии у пациентов с дексмететомидином по понятным причинам его фармакодинамики [13]. Преимущества интраназальной формы кетамина описаны и в другой работе, где авторы представили его применение в отделении реанимации и в своих выводах сделали акцент на том, что главным преимуществом перед внутривенной седацией является простота применения. При этом большинство опрошенных врачей отметили высокую эффективность кетамина для анальгезии и короткой седации [20].

### Церебропротективные свойства кетамина

Отдельно стоит остановиться на церебропротективных свойствах кетамина. Применение его

**Рекомендуемые дозы кетамина и его положительные эффекты**

Recommended doses of ketamine and its beneficial effects

Эффект	Методика применения
Анальгезия	Однократное болюсное введение – не более 0,35 мг/кг Постоянная внутривенная инфузия – не более 1 мг · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> Однократное интраназальное введение – 1–1,5 мг/кг *
Седация	Однократное болюсное введение в дозе 1 мг/кг в дальнейшей инфузией 0,1 мг · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup> в сочетании с пропофолом или дексмедетомидином
Профилактика психомоторного возбуждения и делирия после оперативного вмешательства	Однократное болюсное введение в конце оперативного вмешательства в дозе 0,25–0,5 мг/кг
Уменьшение системного воспалительного ответа	Однократное болюсное введение при индукции анестезии в дозе 0,25–0,5 мг/кг

\* – данная лекарственная форма не зарегистрирована для применения в РФ.

для анальгезии и седации, как мы уже поняли из предыдущих разделов, также имеет эффективность для снижения частоты когнитивных нарушений. Тем не менее, возможно применять кетамин даже в меньших дозах, чем седативные, и все равно получать клинически значимый эффект в послеоперационном периоде. К примеру, в одной из работ, изучивших течение периоперационного периода у детей при тонзиллоэктомии, выявили, что болюсное введение кетамина в дозе 0,5 мг/кг или фентанила в дозе 1 мкг/кг в конце операции при анестезии севофлураном уменьшало частоту возникновения возбуждения. Учитывая, что введение фентанила имело такой же эффект, как кетамин, можно предположить, что здесь, вероятно, большую роль сыграл анальгетический компонент кетамина, но это никак не умаляет его роли в снижении частоты развития психомоторного возбуждения в конце операции, особенно учитывая тот факт, что анестезия с применением севофлурана предрасполагает к возбуждению [3]. Аналогичные данные получены и в крупном метаанализе, посвященном снижению степени выраженности возбуждения после анестезии с севофлураном у детей, но большой интерес здесь представляет доза – всего 0,25 мг/кг кетамина, введенного болюсно в конце оперативного вмешательства, значимо снижала число случаев психомоторного возбуждения [11]. Заслуживает внимания и еще одно исследование, направленное на поиск стратегии снижения психомоторного возбуждения после анестезии на основе изофлурана. Хорошие результаты в отношении уровня развития возбуждения и времени пробуждения показала группа детей с введением комбинации из кетамина 0,5 мг/кг и мидазолама 0,01 мг/кг за 10 мин до конца операции, немного опередив группу, в которой вводили только кетамин в такой же дозе [17]. Таким образом, можно уверенно говорить об эффективности кетамина для профилактики послеоперационного возбуждения.

**Влияние кетамина на системный воспалительный ответ**

Ранее мы уже упомянули, что в развитии церебрального повреждения и нейровоспаления имеет

большое значение системный воспалительный ответ, который проявляется при любой кардиохирургической операции. Существуют механизмы влияния кетамина и на это звено развития когнитивных нарушений. Благодаря экспериментальным работам стало известно, что кетамин в субанестетических дозах способен снижать концентрацию в крови медиаторов воспаления IL-6 и TNF-α, а также подавлять продукцию аутофагических белков [48]. Помимо этого, кетамин способен ингибировать амфотерин – провоспалительный медиатор, инициирующий высвобождение цитокинов в эндотелиальных клетках и миграцию лейкоцитов [49]. Однако при всей успешности и логичности действия кетамина в экспериментальных работах на сегодняшний день не существует убедительных доказательств эффективности кетамина для лимитирования системного воспаления у кардиохирургических больных. К примеру, в работе А. Т. Bhutta (2012) проведено сравнение 2 групп детей, которым проводили пластику дефекта межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения, при этом пациенты одной из групп получали кетамин в дозе 2 мг/кг. Когнитивные расстройства были оценены по шкале Бейли; при этом не зафиксировано различия между группами. Уровни различных медиаторов воспаления в крови в группах (за исключением С-реактивного белка) также не различались [5]. Другое исследование, в которое включили пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, получавших во время индукции кетамин в дозе 0,25 мг/кг, показало снижение концентрации интерлейкина-6 в крови по сравнению с контрольной группой [39]. Главным ограничением этих 2 исследований являлась малая выборка исследуемых – 24 и 31 пациент соответственно. Другое, несколько более крупное исследование, с участием 52 пациентов, подтвердило выводы о снижении концентрации С-реактивного белка в крови при применении кетамина во время индукции анестезии в дозе 0,5 мг/кг. При этом интересно, что нейропротективный эффект кетамина вновь был подтвержден: так, частота послеоперационного делирия в группе с кетамином была 3% против 31% в контрольной группе [27]. Метаанализ, в котором было рассмотрено 14 исследований с участием

пациентов при кардиохирургических и абдоминальных операциях, продемонстрировал эффективность кетамина для снижения интерлейкина-6 [12]. Исходя из анализа исследований о влиянии кетамина можно сделать вывод о наличии у него лимитирующего эффекта на развитие системного воспаления. Тем не менее, нельзя не отметить дефицит исследований по данной тематике у кардиохирургической когорты пациентов, особенно в последние 10 лет.

### Заключение

Изученные исследования позволяют сделать вывод о высокой эффективности кетамина для анальгезии и седации, что, несомненно, вносит свой

вклад в снижение числа когнитивных нарушений у пациентов после оперативных вмешательств. Учитывая наличие интраназальной формы кетамина и простоту ее применения в сочетании с хорошими показателями седации, она сможет занять прочное место в премедикации у детей, как только появится возможность ее использования в РФ. Касательно церебропротективных свойств кетамина в малых дозах также существуют исследования с достаточной доказательной базой, однако отмечается дефицит исследований церебропротективных свойств кетамина с применением нейроспецифических маркеров, и, вероятно, это является перспективной темой для дальнейшего изучения с разработкой схемы использования кетамина для таких целей.

**Финансирование:** исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-75-01029, <https://rscf.ru/project/23-75-01029/>.

**Funding:** the research was supported by the grant from the Russian Science Foundation № 23-75-01029, <https://rscf.ru/project/23-75-01029/>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ивкин А. А., Борисенко Д. В., Цепочкина А. В. и др. Отказ от эритроцитарной массы для заполнения аппарата искусственного кровообращения как основа периоперационной профилактики церебрального повреждения у детей при кардиохирургических операциях // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 4. – С. 54–61. DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
- Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л., Корнелюк Р. А. Значение эритроцитсодержащих компонентов донорской крови в объеме первичного заполнения контура искусственного кровообращения в развитии системного воспаления при коррекции врожденных пороков сердца у детей // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 30–37. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
- Abdelhalim A. A., Alarfaj A. M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy // *Saudi J Anaesth*. – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 392–398. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.
- Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review // *Am J Emerg Med*. – 2022. – Vol. 61. – P. 143–151. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.004.
- Bhutta A. T., Schmitz M. L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Pediatr Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 328–337. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9.
- Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A. et al. for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews // *Paediatr Anaesth*. – 2017. – Vol. 27, № 9. – P. 893–904. DOI: 10.1111/pan.13203.
- Carcamo-Cavazos V., Cannesson M. Opioid-free anesthesia: the pros and cons // *Adv Anesth*. – 2022. – Vol. 40, № 1. – P. 149–166. DOI: 10.1016/j.aan.2022.07.003.
- Chen F., You Y., Ding P. et al. Effects of balanced ultrafiltration during extracorporeal circulation for children with congenital heart disease on postoperative serum inflammatory response // *Fetal and pediatric pathology*. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 401–408. DOI: 10.1080/15513815.2019.1661050.
- Cho H. K., Kim K. W., Jeong Y. M. Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e101259. DOI: 10.1371/journal.pone.0101259.
- Cohen S. P., Bhatia A., Buvanendran A. et al. 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*

### REFERENCES

- Ivkin A.A., Borisenko D.V., Tsepokina A.V. et al. Renouncement of red blood cells for heart-lung machine filling for perioperative prevention of cerebral injury in children undergoing cardiac surgery. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, no. 4, pp. 54–61. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202104154.
- Borisenko D., Ivkin A., Shukevich D., Kornelyuk R. The Effect of erythrocyte-containing donor blood components in the priming of the cardiopulmonary bypass circuit on the development of systemic inflammation during correction of congenital heart defects in children. *General Reanimatology*, 2022, vol. 18, no. 3, pp. 30–37. (In Russ. and Engl.) DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-30-37.
- Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Saudi J Anaesth*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 392–398. DOI: 10.4103/1658-354X.121047.
- Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: systematic review. *Am J Emerg Med*, 2022, vol. 61, pp. 143–151. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.004.
- Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C. et al. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, vol. 13, no. 3, pp. 328–337. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9.
- Boric K., Dosenovic S., Jelacic Kadic A. et al. for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. *Paediatr Anaesth*, 2017, vol. 27, no. 9, pp. 893–904. DOI: 10.1111/pan.13203.
- Carcamo-Cavazos V., Cannesson M. Opioid-free anesthesia: the pros and cons. *Adv Anesth*, 2022, vol. 40, no. 1, pp. 149–166. DOI: 10.1016/j.aan.2022.07.003.
- Chen F., You Y., Ding P. et al. Effects of balanced ultrafiltration during extracorporeal circulation for children with congenital heart disease on postoperative serum inflammatory response. *Fetal and pediatric pathology*, 2020, vol. 39, no. 5, pp. 401–408. DOI: 10.1080/15513815.2019.1661050.
- Cho H.K., Kim K.W., Jeong Y.M. Efficacy of ketamine in improving pain after tonsillectomy in children: meta-analysis. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. e101259. DOI: 10.1371/journal.pone.0101259.
- Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A. et al. 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. *Re-*

- Anesthesia and Pain Medicine. – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 521–546. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000808.
11. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
  12. Dale O., Somogyi A. A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis // *Anesth Analg.* – 2012. – Vol. 115, № 4. – P. 934–43. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
  13. Del Pizzo J., Callahan J. M. Intranasal medications in pediatric emergency medicine // *Pediatric Emergency Care.* – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 496–501. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000171.
  14. Dwivedi P., Patel T. K., Bajpai V. et al. Efficacy and safety of intranasal ketamine compared with intranasal dexmedetomidine as a premedication before general anesthesia in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Can J Anaesth.* – 2022. – Vol. 69, № 11. – P. 405–1418. DOI: 10.1007/s12630-022-02305-1.
  15. Eghbal M. H., Taregh S., Amin A. et al. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial // *Middle East Journal of Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 155–160. PMID: 24180163.
  16. Enzmann G., Kargaran S., Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: Impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1–15. DOI: 10.1177/1756286418794184.
  17. Fattahi-Saravi Z., Jouybar R., Haghighat R. et al. Comparison of the effect of ketamine, ketamine-midazolam and ketamine-propofol on post-tonsillectomy agitation in children // *Malays J Med Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 72–81. DOI: 10.21315/mjms2021.28.5.7.
  18. Gerbershagen H. J., Aduckathil S., van Wijck A. J. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures // *Anesthesiology.* – 2013. – Vol. 118, № 4. – P. 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
  19. Guerriero R. M., Giza C. C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 27. DOI: 10.1007/s11910-015-0545-1.
  20. Guthrie A. M., Baum R. A., Carter C. et al. Use of intranasal ketamine in pediatric patients in the Emergency Department // *Pediatr Emerg Care.* – 2021. – Vol. 37, № 12. – P. e1001–e1007. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001863.
  21. Hansen T. G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children // *Paediatric Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 65–72. DOI: 10.1111/pan.12548.
  22. Hartvig P., Larsson E., Joachimsson P. O. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 148–53. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2.
  23. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
  24. Hogue C. W. Jr., Palin C. A., Arrowsmith J. E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices // *Anesthesia and Analgesia.* – 2006. – Vol. 103, № 1. – P. 21–37. DOI: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79.
  25. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium // *British Journal of Anaesthesia.* – 2014. – Vol. 113, № 6. – P. 1009–1017. DOI: 10.1093/bja/aeu319.
  26. Hornik C. P., Gonzalez D., van den Anker J. et al. Pediatric trial network steering committee. population pharmacokinetics of intramuscular and intravenous ketamine in children // *J Clin Pharmacol.* – 2018. – Vol. 58, № 8. – P. 1092–1104. DOI: 10.1002/jcph.1116.
  27. Hudetz J. A., Patterson K. M., Iqbal Z. et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2009. – Vol. 23, № 5. – P. 651–657. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
  28. Ibrahim M. A prospective, randomized, double blinded comparison of intranasal dexmedetomidine vs intranasal ketamine in combination with intravenous midazolam for procedural sedation in school aged children undergoing MRI // *Anesthesia, Essays and Researches.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 179–186. DOI: 10.4103/0259-1162.134495.
  29. Joshi V. S., Kollu S. S., Sharma R. M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory // *Ann Card Anaesth.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 422–426. DOI: 10.4103/aca.ACA\_16\_17.
  11. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, vol. 12, no. 9, pp. CD007084. DOI: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
  12. Dale O., Somogyi A.A., Li Y. et al. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012, vol. 115, no. 4, pp. 934–43. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182662e30.
  13. Del Pizzo J., Callahan J.M. Intranasal medications in pediatric emergency medicine. *Pediatric Emergency Care*, 2014, vol. 30, no. 7, pp. 496–501. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000171.
  14. Dwivedi P., Patel T.K., Bajpai V. et al. Efficacy and safety of intranasal ketamine compared with intranasal dexmedetomidine as a premedication before general anesthesia in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 2022, vol. 69, no. 11, pp. 405–1418. DOI: 10.1007/s12630-022-02305-1.
  15. Eghbal M.H., Taregh S., Amin A. et al. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. *Middle East Journal of Anesthesiology*, 2013, vol. 22, no. 2, pp. 155–160. PMID: 24180163.
  16. Enzmann G., Kargaran S., Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: Impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function. *Ther. Adv. Neurol. Disord*, 2018, vol. 11, pp. 1–15. DOI: 10.1177/1756286418794184.
  17. Fattahi-Saravi Z., Jouybar R., Haghighat R. et al. Comparison of the effect of ketamine, ketamine-midazolam and ketamine-propofol on post-tonsillectomy agitation in children. *Malays J Med Sci*, 2021, vol. 28, no. 5, pp. 72–81. DOI: 10.21315/mjms2021.28.5.7.
  18. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 2013, vol. 118, no. 4, pp. 934–944. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31828866b3.
  19. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. 27. DOI: 10.1007/s11910-015-0545-1.
  20. Guthrie A.M., Baum R.A., Carter C. et al. Use of intranasal ketamine in pediatric patients in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*, 2021, vol. 37, no. 12, pp. e1001–e1007. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001863.
  21. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatric Anaesthesia*, 2015, vol. 25, no. 1, pp. 65–72. DOI: 10.1111/pan.12548.
  22. Hartvig P., Larsson E., Joachimsson P.O. Postoperative analgesia and sedation following pediatric cardiac surgery using a constant infusion of ketamine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993, vol. 7, no. 2, pp. 148–53. DOI: 10.1016/1053-0770(93)90207-2.
  23. Hirata Y. Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2018, vol. 66, no. 2, pp. 65–70. DOI: 10.1007/s11748-017-0870-1.
  24. Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. *Anesthesia and Analgesia*, 2006, vol. 103, no. 1, pp. 21–37. DOI: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79.
  25. Hori D., Brown C., Ono M. et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *British Journal of Anaesthesia*, 2014, vol. 113, no. 6, pp. 1009–1017. DOI: 10.1093/bja/aeu319.
  26. Hornik C.P., Gonzalez D., van den Anker J. et al. Pediatric trial network steering committee. population pharmacokinetics of intramuscular and intravenous ketamine in children. *J Clin Pharmacol*, 2018, vol. 58, no. 8, pp. 1092–1104. DOI: 10.1002/jcph.1116.
  27. Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z. et al. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009, vol. 23, no. 5, pp. 651–657. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.
  28. Ibrahim M. A prospective, randomized, double blinded comparison of intranasal dexmedetomidine vs intranasal ketamine in combination with intravenous midazolam for procedural sedation in school aged children undergoing MRI. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2014, vol. 8, no. 2, pp. 179–186. DOI: 10.4103/0259-1162.134495.
  29. Joshi V.S., Kollu S.S., Sharma R.M. Comparison of dexmedetomidine and ketamine versus propofol and ketamine for procedural sedation in children undergoing minor cardiac procedures in cardiac catheterization laboratory. *Ann Card Anaesth*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 422–426. DOI: 10.4103/aca.ACA\_16\_17.

30. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability // *Fluids Barriers CNS.* – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6.
31. Mart M.F., Williams Roberson S., Salas B. et al. Prevention and management of delirium in the Intensive Care Unit // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 112-126. DOI: 10.1055/s-0040-1710572.
32. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine // *Psychiatr Danub.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325.
33. Nishimura M., Sato K., Okada T. et al. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells // *Anesthesiology.* – 1998. – Vol. 88. – P. 768-774. DOI: 10.1097/0000542-199803000-00029.
34. Noppers I., Niesters M., Aarts L. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain // *Expert Opin Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, № 14. – P. 2417-2419. DOI: 10.1517/14656566.2010.515978.
35. Pansini V., Curatola A., Gatto A. et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review // *Ann Transl Med.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 189. DOI: 10.21037/atm-20-5177.
36. Patel A.K., Biagas K.V., Clarke E.C. et al. Delirium in children after cardiac bypass surgery // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 165-171. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001032.
37. Riediger C., Haschke M., Bitter C. et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study // *J Pain Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 87-94. DOI: 10.2147/JPR.S75928.
38. Rocchio R.J., Ward K.E. Intranasal ketamine for acute pain // *Clin J Pain.* – 2021. – Vol. 37, № 4. – P. 295-300. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000918. PMID: 33555694.
39. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass // *AnesthAnalg.* – 1998. – Vol. 87, № 2. – P. 266-271. DOI: 10.1097/0000539-199808000-00006.
40. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures // *Pak J Med Sci.* – 2021. – Vol. 37, № 2. – P. 483-488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787.
41. Schmitz A., Weiss M., Kellenberger C. et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-A prospective randomized double-blinded study // *Paediatr Anaesth.* – 2018. – № 3. – P. 264-274. DOI: 10.1111/pan.13315.
42. Simsek M., Bulut M.O., Ozel D. et al. Comparison of sedation method in pediatrics cardiac catheterization // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2016. – Vol. 20, № 8. – P. 1490-1494. PMID: 27160119.
43. Sperotto F., Giarretta 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, № 1. – P. 73-80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
44. Stubhaug A., Breivik H., Eide P.K. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1997. – Vol. 41, № 9. – P. 1124-1132. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04854.x.
45. Trimmel H., Helbok R., Staudinger T. et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine // *Wien Klin Wochenschr.* – 2018. – Vol. 130, № 9. – P. 356-366. DOI: 10.1007/s00508-017-1299-3.
46. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S. et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 962-971. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4.
47. Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A.R. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit // *Anesthesia and Analgesia.* – 2003. – Vol. 96, № 6. – P. 1625-1630. DOI: 10.1213/01.ane.0000062522.21048.61.
48. Wang C.Q., Ye Y., Chen F. et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy // *Neuroscience.* – 2017. – Vol. 343. – P. 30-38. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
49. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway // *Adv Clin Exp Med.* – 2020. – Vol. 29, № 7. – P. 813-817. DOI: 10.17219/acem/121936.
50. Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers // *Biopharm Drug Dispos.* – 2003. – Vol. 24. – P. 37-43. DOI: 10.1002/bdd.336.
30. Kim K.S., Jeon M.T., Kim E.S. et al. Activation of NMDA receptors in brain endothelial cells increases transcellular permeability. *Fluids Barriers CNS*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 70. DOI: 10.1186/s12987-022-00364-6.
31. Mart M.F., Williams Roberson S., Salas B. et al. Prevention and management of delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021, vol. 42, no. 1, pp. 112-126. DOI: 10.1055/s-0040-1710572.
32. Mihaljević S., Pavlović M., Reiner K. et al. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatr Danub*, 2020, vol. 32, no. 3, pp. 325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325.
33. Nishimura M., Sato K., Okada T. et al. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology*, 1998, vol. 88, pp. 768-774. DOI: 10.1097/0000542-199803000-00029.
34. Noppers I., Niesters M., Aarts L. et al. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, vol. 11, no. 14, pp. 2417-2419. DOI: 10.1517/14656566.2010.515978.
35. Pansini V., Curatola A., Gatto A. et al. Intranasal drugs for analgesia and sedation in children admitted to pediatric emergency department: a narrative review. *Ann Transl Med*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 189. DOI: 10.21037/atm-20-5177.
36. Patel A.K., Biagas K.V., Clarke E.C. et al. Delirium in children after cardiac bypass surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 165-171. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001032.
37. Riediger C., Haschke M., Bitter C. et al. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study. *J Pain Res*, 2015, vol. 8, pp. 87-94. DOI: 10.2147/JPR.S75928.
38. Rocchio R.J., Ward K.E. Intranasal ketamine for acute pain. *Clin J Pain*, 2021, vol. 37, no. 4, pp. 295-300. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000918. PMID: 33555694.
39. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M. et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *AnesthAnalg*, 1998, vol. 87, no. 2, pp. 266-271. DOI: 10.1097/0000539-199808000-00006.
40. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures. *Pak J Med Sci*, 2021, vol. 37, no. 2, pp. 483-488. DOI: 10.12669/pjms.37.2.2787.
41. Schmitz A., Weiss M., Kellenberger C. et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-A prospective randomized double-blinded study. *Paediatr Anaesth*, 2018, no. 3, pp. 264-274. DOI: 10.1111/pan.13315.
42. Simsek M., Bulut M.O., Ozel D. et al. Comparison of sedation method in pediatrics cardiac catheterization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, vol. 20, no. 8, pp. 1490-1494. PMID: 27160119.
43. Sperotto F., Giarretta 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, pp. 73-80. DOI: 10.5863/1551-6776-26.1.73.
44. Stubhaug A., Breivik H., Eide P.K. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 1997, vol. 41, no. 9, pp. 1124-1132. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04854.x.
45. Trimmel H., Helbok R., Staudinger T. et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, vol. 130, no. 9, pp. 356-366. DOI: 10.1007/s00508-017-1299-3.
46. Vincent J.L., Shehabi Y., Walsh T.S. et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*, 2016, vol. 42, pp. 962-971. DOI: 10.1007/s00134-016-4297-4.
47. Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A.R. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesthesia and Analgesia*, 2003, vol. 96, no. 6, pp. 1625-1630. DOI: 10.1213/01.ane.0000062522.21048.61.
48. Wang C.Q., Ye Y., Chen F. et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience*, 2017, vol. 343, pp. 30-38. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.
49. Xu D., Sun X., Zhang Y. et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. *Adv Clin Exp Med*, 2020, vol. 29, no. 7, pp. 813-817. DOI: 10.17219/acem/121936.
50. Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S. et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 2003, vol. 24, pp. 37-43. DOI: 10.1002/bdd.336.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.

**Ивкин Артем Александрович**

старший научный сотрудник лаборатории  
анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии  
критических состояний.  
E-mail: aai-tema@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,  
SPIN: 7708-9960

**Григорьев Евгений Валерьевич**

д-р мед. наук, профессор РАН, зам. директора  
по научной и лечебной работе.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com,  
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular  
Diseases,  
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, Russia.

**Ivkin Artem A.**

Senior Research Fellow at the Laboratory of Anesthesiology  
and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions.  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru, ORCID: 0000-0002-3899-1642,  
SPIN: 7708-9960

**Grigoriev Eugeny V.**

Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy  
of Sciences, Deputy Director for Scientific and Medical Work.  
E-mail: grigoriev@hotmail.com,  
ORCID: 0000-0001-8370-3083, SPIN: 2316-2287