

НОВАЯ МЕТОДИКА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ У ДЕТЕЙ

А. В. НИКИФОРОВ¹, А. В. НАУМОВ², М. С. ЗАВОЛКО¹, А. Р. ТОКАРЕВ¹,
О. Н. ЕЛИСЕЕНКОВ², Н. В. ШЕЛУХИНА², Е. В. НИКИФОРОВА²

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

² ГУЗ Тульская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д. Я. Ваныкина, Тула

В статье представлен инновационный, современный метод малоинвазивной премедикации перед оперативным вмешательством у детей с экстренной хирургической патологией, осложненной болевым синдромом. Приведены результаты анализа данных гемодинамики и оценочной характеристики боли у 17 детей. Представленные результаты исследований демонстрируют, что данный метод, позволяет купировать болевой синдром без использования инвазивного введения препаратов наркотического ряда, и в некоторых случаях, полностью отказаться от использования опиоидов в хирургическом лечении. Достоинством метода является техническая доступность и безопасность сочетающая с высокой его эффективностью.

Ключевые слова: ингаляционный кетамин, премедикация, предоперационная анальгезия, эндотрахеальный путь введения, предоперационная боль, новый вид премедикации.

Залог безопасного наркоза и комфортного послеоперационного периода во многом зависят от предоперационной подготовки, немаловажным компонентом которой является премедикация [1]. Предоперационная тревожность у детей была и остается важной проблемой детской анестезиологии [2] [3]. У 65% всех детей, подвергающихся анестезии и хирургии, испытывают интенсивную тревогу и страх в ожидании операции, и особенно при выполнении индукции [4, 5]. Это беспокойство можно объяснить разлукой с родителями, пугающей неопределенностью перед операцией и ее исходом [6]. Беспокойство и страх у детей приводят к повышению уровня катехоламина в организме, и вследствие этого к тахикардии, гипертонии, тахипноэ, что технически осложняет анестезию [7]. Ряд исследований доказали, прямую зависимость между предоперационным уровнем катехоламинов и интенсивностью послеоперационной боли [8]. Клинический опыт показывает, что страх боли может усугубить и само болезненное ощущение, за счет обратной причинно-следственной связи, в которой негативное настроение и эмоции могут усилить саму боль [9, 10]. Таким образом, острая клиническая боль, может быть снижена путем управления стрессом и контролем за последующим стрессовым уровнем кортизола [11]. Поскольку есть научные доказательства тому факту, что кортизол, гормон стресса, хотя и является регулятором основных физиологических систем, направленных

на восстановление гомеостаза и защиты от повреждений, вызывает отрицательно влияющий на многие системы органов, включая головной мозг [12, 13].

Поэтому важной задачей премедикации в педиатрической практике является — облегчение тревоги, а также, обеспечение спокойного разъединения с родителями и гладкую индукцию в наркоз. В противном случае, беспокойство может вызвать агрессивные реакции, усиление послеоперационной боли и послеоперационное возбуждение, что может спровоцировать и более серьезные послеоперационные проблемы [14].

На сегодняшний день у детей, перенесших хирургическое вмешательство, была выявлена закономерная связь между предоперационной тревожностью и возникновением послеоперационных неадаптивных поведенческих изменений. Так 10-балльное увеличение показателей состояния тревоги привело к 12,5% увеличению шансов на то, что у ребенка после хирургического вмешательства произойдут изменения, связанные с неадаптивным поведением [15]. Также было описано, что послеоперационное появление бреда встречается у 12–18% всех детей, подвергающихся анестезии. В качестве возможных этиологических факторов были предложены такие, как возраст, анестетик (например, десфлуран, севофлуран), пред и послеоперационная боль [18] [19].

Следует подчеркнуть, еще в прошлом веке (1999 г.), было доказано, что снижение тревоги

при выполнении индукции уменьшало частоту послеоперационных поведенческих изменений [20].

В этой ситуации способ премедикации приобретает первостепенное значение. Идеальная премедикация должна проводиться безопасными препаратами, иметь минимальную инвазию и осложнения, быстрое начало, обеспечивать плавное восстановление после наркоза, а также положительно восприниматься пациентами [21, 22].

Многогранность столь высоких требований привела к тому, что поиск идеальной фармакологической подготовки продолжается до сих пор.

В частности, большинство традиционных форм доставки лекарств требуют инъекции иглой — процесс, болезненный и провоцирующий беспокойство, сопряженный с риском инвазивных вмешательств, и потребляющий ценное время персонала [23].

Не всем детям нравится пероральный прием лекарств, из-за вкусовой антипатии. Проблему полного желудка, низкую биодоступность, так же необходимо учитывать. Ректальный путь, также малоприятен.

Интраназальная премедикация, тоже имеет свои недостатки, к примеру, менее удобна в исполнении перед оральным методом. Так недавние исследования показывают, что оральное применение мидазолама более предпочтительно в педиатрии, легче переносится, более удобно в применение по сравнению с интраназальным мидазоламом [24, 25]. По нашим собственным наблюдениям объем вводимого раствора в носовую полость кол. 1 мл и более воспринимается ребенком негативно, по причине афизиологичности и неестественности процедуры.

Ингаляционный способ методом распыления лекарственного средства прост, не инвазивен. Благоприятно воспринимается детьми любого возраста. Физиологичен, с высоким коэффициентом биодоступности, поскольку большая поверхность всасывания транспортирует препарат, не подверженный ферментативной агрессии, непосредственно в большой круг кровообращения, минуя воротную систему печени.

После изучения колоссального опыта применения средств для премедикации, взвесив их преимущества и недостатки, в плане эффективности, безопасности, простоты использования и экономической составляющей [26, 27], нами было выбрано два препарата: мидазолам и кетамин, как по отдельности, так и в сочетании.

В данной работе мы исследовали монопремедикацию кетамином в субнаркотической дозе, у категории больных, которым требовалось предоперационное обезболивание.

Кетамин был выбран по следующим соображениям:

Во-первых, кетамин входит в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, и широко используется с 1971 года [28].

Во-вторых, благодаря своей уникальности, внушительному арсеналу фармакологических свойств, данный препарат прошел проверку в практической медицине [29–33].

Остановимся на тех свойствах кетамина, сочетание которых побудило нас применить его данных в конкретных случаях:

1. Кетамин не вызывает депрессию дыхания у детей, особенно в субнаркотических дозах, что достаточно важно в сравнении с опиатами [34, 35]. Напротив, за счет повышения системного сосудистого сопротивления и увеличения легочного кровотока, он улучшает оксигенацию [36, 37].

2. Кетамин — это анальгетик, по степени эффективности не уступающий опиатам. В частности, в обзорной статье, опубликованной в 2013 году, говорится, что, «несмотря на ограниченность имеющихся данных, имеются свидетельства того, что кетамин может быть использован для лечения резистентной боли в случае рака» [38, 39].

3. Кетамин обладая симпатомиметической активностью способен снимать бронхоспазм. [40]. Есть многочисленные обсервационные исследования, показавшие эффективность кетамина при остром астматическом приступе у детей [41].

4. Обращает на себя внимание перспективное свойство кетамина, как немедленного антидепрессанта. Клинически подтверждено, что однократная инфузия кетамина в низкой дозе проявляла быстрый антидепрессивный эффект в течение 1 часа. Несмотря на короткий биологический период полувыведения (приблизительно 3 часа), антидепрессант- эффект кетамина демонстрировался в течение нескольких дней [42].

5. Кетамин давно используется в педиатрической практике, в том числе в составе комбинированной премедикации при аденотомиях, где зарекомендовал себя, как высокоэффективный препарат [43].

6. Ряд современных исследований выделяет его преимущество по сравнению с мидазоламом в предотвращении ажитации в ранний послеоперационный период после севофлурановой анестезии у детей, а также при проведении малоинвазивных вмешательств, типа стоматологических [44–45].

Материалы и методы:

Ингаляционное распыление кетамина, с целью монопремедикации проводили аппаратом фирмы ОМРОН, непосредственно перед операцией.

Родители давали информированное согласие на проведение ингаляции кетамином, что регистрировалось письменно и приобщалось к истории болезни.

Ингалирование продолжалась в среднем от 12 до 18 минут, в палате при непосредственном участии родителей, после чего больной отлучался от них, и на каталке доставлялся в операционную.

Нами на всех этапах регистрировалась гемодинамика и оценка боли по 10 бальной визуальной аналоговой шкале в предоперационном периоде. Так же нас интересовала удовлетворенность родителей выполненной предоперационной подготовкой и мнение детей, которое мы спрашивали на следующий день после манипуляции.

В состав исследуемой группы отобрали 17 пациентов детского хирургического отделения КБСМП им Д. Я. Ваныкина, с экстренными показаниями для проведения оперативного вмешательства. По характеру патологии всем больным требовалось обезболивание.

Нозологический состав:

Острое заболевание яичка, перекрут гидатиды —	10 больных
Острый аппендицит —	5 больных
Панариций —	2 больных

Возрастной состав от 5 до 16 лет

Женский пол — 4 чел, мужской — 12 человек

Вес больных колебался от 21,5 до 77 кг.

Результаты исследования:

Болевые ощущения перед операцией, на момент осмотра анестезиолога, в среднем составили $4,8 \pm 0,8$ балла по 10 бальной визуально-аналоговой шкале боли.

Все дети были в встревоженном состоянии. Трое крайне негативно настроены, не разрешали себя осматривать.

На предложенную ингаляцию благоприятно согласились все дети кроме двух, которые все же сами выбрали ее после предложенной альтернативы — внутримышечной инъекции.

Процесс ингаляции ни у кого не вызвал негативных эмоций, и по мере действия препарата эмоциональный статус менялся на позитивный. Следует отметить, что двое пациентов старшего возраста мужского и женского пола к концу ингаляции были спокойны, но имели ощутимый, хотя умеренно выраженный эффект диссоциативных парестезий. О чем, кстати не упоминали на следующий день.

У 40% детей отмечалась гиперсаливация, прошедшая после окончания ингаляции, клинически не затруднившая анестезию.

После ингаляции кетамином в средней дозе 2,5 мг/кг, болевые ощущения в группе испытуемых были купированы, и составили в среднем $0,5 \pm 0,5$ балла, что имело статистически значимую достоверность $p < 0,001$.

После премедикации все пациенты имели положительный эмоциональный фон, безразличны, некоторые сонливы. Все дети спокойно были отделены от родителей и адекватно восприняли индукцию. После проведения премедикации статистически достоверного изменения гемодинамики не произошло.

	Исходные значения	После премедикации	Статистическое различие p
ЧСС	97,3 ± 15,9	94,3 ± 15,7	P > 0,05
АД сист	108,2 ± 9,9	105,9 ± 8,2	P > 0,05
АД диаст	63,2 ± 9,6	65,9 ± 10,6	P > 0,05
САД	77,1 ± 9,8	82,8 ± 9,8	P > 0,05
Боль	4,8 ± 0,8	0,5 ± 0,5	p < 0,001

Схема анестезии при аппендэктомии изменена не была, однако в некоторых случаях нашими анестезиологами было отмечено меньшее использование наркотического анальгетика, однако статистически подтвердить это пока невозможно, ввиду недостаточного объема исследования.

При проведении удаления гидатиды на фоне премедикации кетамином ингаляционно, в схеме анестезии опиатные анальгетики не использовались.

Оценка родителями данного вида премедикации было позитивным. Среди детей также не было отрицательных отзывов. Хотя трое детей от 7 до 8 лет отмечали не очень приятное головокружение после ингаляции.

Таким образом, монопремедикация кетамином ингаляционно, обладает достаточным анальгетическим действием, проста в использовании, безопасна, малоинвазивна, благоприятно воспринимается пациентами и их родителями. Обладает необходимым психокорректирующим действием для адекватного отделения ребенка от родителей и легкого индуцирования. По-видимому, может иметь эффект амнезии негативных предоперационных эмоциональных переживаний.

Данное исследование делает возможным предположение о явных преимуществах ингаляционного использования кетамин в предоперационной подготовке у больных, которым требуется обезболивание, перед другими методиками, что дает повод к дальнейшим, более углубленным исследованиям этой темы.

ЛИТЕРАТУРА:

- Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lönnqvist PA, Wolf AR. The place of premedication in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2009 Sep;19(9):817–28
- 1 Louise Amália de Moura, Iohanna Maria Guimarães Dias, Lilian Varanda Pereira, Prevalence and factors associated with preoperative anxiety in children aged 5–12 years, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2016, 24, 0.
- Marechal C., Berthiller J., Tosetti S. Children and parental anxiolysis in paediatric ambulatory surgery: a randomized controlled study comparing 0.3 mg kg⁻¹ midazolam to tablet computer based interactive distraction. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):247–253.
- Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ, Cicchetti DV. Preoperative anxiety in children: predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adol Med* 1996;150:1238–45.
- Alberto Dionigi, Paola Gremigni, A combined intervention of art therapy and clown visits to reduce preoperative anxiety in children, *Journal of Clinical Nursing*, 2017, 26, 5–6, 632.
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Wang S-M. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesthesiology Clin N Am* 2002;20:69–88.
- Gupta A, Dalvi NP, Tendolkar BA. Comparison between intranasal dexmedetomidine and intranasal midazolam as premedication for brain magnetic resonance imaging in pediatric patients: A prospective randomized double blind trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Apr-Jun;33(2):236–240
- Ferland C.E., Parent A.J., Saran N., Ingelmo P.M., Lacasse A., Marchand S., Sarret P., Ouellet J.A. Preoperative Norepinephrine Levels in Cerebrospinal Fluid and Plasma Correlate With Pain Intensity After Pediatric J. Spine Surgery. *Spine Deform*. 2017 Sep;5(5):325–333
- Ploghaus A., Narain C., Beckmann C.F.; Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network *Journal of Neuroscience* 15 December 2001, 21 (24) 9896–9903
- Katja Wiech, Irene Tracey The influence of negative emotions on pain: Behavioral effects and neural mechanisms. *J. NeuroImage* 47 (Sent. 2009) 987–994.
- Choi J. C., Chung M. I., Lee Y. D. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol *J. Anaesthesia*. 2012 Oct; 67(10):1146–51
- Borsook D, George E, Kussman B, Becerra L. Anesthesia and perioperative stress: consequences on neural networks and postoperative behaviors. *Progress in Neurobiology* 2010; 92: 601–12
- Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual Review of Neuroscience* 2009; 32: 289–313.
- Bhat R, Santhosh MC, Annigeri VM, Rao RP. Comparison of intranasal dexmedetomidine and dexmedetomidine-ketamine for premedication in pediatrics patients: A randomized double-blind study. *Anesth Essays Res*. 2016 May-Aug;10(2):349–55
- Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC, Feng R, Zhang H. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg*. 2004;99:1648–54.
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003;96:1625–30.
- Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. *Anesthesiology* 1961;22:667–73.
- Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003;96:1625–30.
- Davis P, Greenberg J, Gendelman M, Fertal K. Recovery characteristics of sevoflurane and halothane in preschool-aged children undergoing bilateral myringotomy and pressure equalization tube insertion. *Anesth Analg* 1999;88:34–8.
- Kain Z, Mayes L, Caramico L, et al. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999;90:758–65.
- Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth*. 2002. October;12(8):685–9.
- Louon A, Reddy VG. Nasal midazolam and ketamine for pediatric sedation during computerized tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994. April;38 (3):259–61.
- Wolfe TR., Braude DA. Intranasal medication delivery for children: a brief review and update. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):532–7.
- Deshmukh PV, Kulkarni SS, Parchandekar MK, Sikchi SP. Comparison of preanesthetic sedation in pediatric patients with oral and intranasal midazolam. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2016 Jul-Sep;32(3):353–8.
- Manoj M, Satya Prakash MVS, Swaminathan S, Kamaladevi RK. Comparison of ease of administration of intranasal midazolam spray and oral midazolam syrup by parents as premedication to children undergoing elective surgery. *J Anesth*. 2017 Jun;31(3):351–357.
- Wuchao Wang, Panchuan Huang, Weiwei Gao, Fangli Cao, Mingling Yi, Liyong Chen & Xiaoli Guo. Efficacy and Acceptability of Different Auxiliary Drugs in Pediatric Sevoflurane Anesthesia: A Network Meta-analysis of Mixed Treatment Comparisons *Scientific Reports* 6, Article number: 36553 (2016)
- Rosenbaum A, Kain ZN, Larsson P, Lönnqvist PA, Wolf AR. The place of premedication in pediatric practice. *Paediatr Anaesth*. 2009 Sep;19(9):817–28
- Reves JG, Glass PS, Lubarsky DA, McEvoy MD, Ruiz RM. Intravenous anaesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anaesthesia*. 7th ed. USA: Churchill Livingstone; 2010. pp. 719–71.
- Stoelting RK, Hillier SC. Nonbarbiturate intravenous anaesthetic drugs. In: Stoelting RK, Hillier SC, editors. *Pharmacology and Physiology in Anaesthetic Practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin; 2006. pp. 155–78.
- Advisory Council on the Misuse of Drugs. Ketamine: A review of use and harm, 2013. Report. [Last accessed on 2014

- Jul 08]. Available from: http://www.gov.uk/government/./ACMD_ketamine_report_dec13.pdf.
31. Persson J. Wherefore ketamine? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:455–60.
 32. Persson J. Wherefore ketamine? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:455–60. Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine—more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care. Trends in Anaesthesia and Critical Care.* Volume 4, Issues 2–3, June 2014, Pages 76–81.
 33. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: New uses for an old drug? *Br J Anaesth.* 2011;107:123–6.
 34. Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Ventilatory pattern of chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986;65:492–99.
 35. Shulman D, Beardsmore CS, Aronson HB, Godfrey S. The effect of ketamine on the functional residual capacity in young children. *Anesthesiology* 1985;62:551–56.
 36. Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamine: New indications for an old drug. *Curr Drug Targets* 2005;6:789–94.
 37. Tavakolian AR, Allahyary E. The comparison of the effect of three anesthetic induction regimens on the arterial oxygen saturation in children with tetralogy of fallot undergoing cardiac surgery. *Iran Red Crescent Med J* 2011;13:702–6.
 38. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med.* 2013 Oct;14(10):1505–17.
 39. Busse J, Phillips L, Schechter W. Long-Term Intravenous Ketamine for Analgesia in a Child with Severe Chronic Intestinal Graft versus Host Disease. *Case Rep Anesthesiol.* 2015;2015:834168.
 40. Gateau O, Bourgain JL, Gaudy JH, Benveniste J. Effects of ketamine on isolated human bronchial preparations. *Br J Anaesth.* 1989;63:692–5.
 41. Tiwari A, Guglani V, Jat KR. Ketamine versus aminophylline for acute asthma in children: A randomized, controlled trial. *Ann Thorac Med.* 2016 Oct-Dec;11(4):283–288.
 42. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Cheng CM, Su TP. Persistent antidepressant effect of low-dose ketamine and activation in the supplementary motor area and anterior cingulate cortex in treatment-resistant depression: A randomized control study. *J Affect Disord.* 2017 Sep 9;225:709–714.
 43. Mishunin IuV, Kamanin EI, Erokhov SA, Nikiforov AV, Bannova IA. Combined premedication at adenectomy in children. *Anesteziol Reanimatol.* 2003 Jan-Feb;(1):60–2. Russian.
 44. Kim KM, Lee KH, Kim YH, Ko MJ, Jung JW, Kang E. Comparison of effects of intravenous midazolam and ketamine on emergence agitation in children: Randomized controlled trial. *J Int Med Res.* 2016 Apr;44(2):258–66.
 45. Mehran M, Tavassoli-Hojjati S, Ameli N, Zeinabadi MS. Effect of Intranasal Sedation Using Ketamine and Midazolam on Behavior of 3–6 Year-Old Uncooperative Children in Dental Office: A Clinical Trial. *J Dent (Tehran).* 2017 Jan;14(1):1–6.

NEW METHODS OF PREOPERATIVE ANALGESIA IN CHILDREN

A. V. NIKIFOROV, A. V. NAUMOV, M. S. ZAVOLKO, A. R. TOKAREV,
O. N. ELISEENKOV, N. V. SHELUKHINA, E. V. NIKIFOROVA

The article presents an innovative, modern method of minimally invasive premedication before surgery in children with emergency surgical pathology complicated by pain syndrome. The results of the analysis of hemodynamic data and the estimated pain characteristics in 17 children are presented. The presented research results demonstrate that this method allows to stop the pain syndrome without using invasive drug drugs, and in some cases, completely abandon the use of opioids in surgical treatment. The advantage of the method is its technical accessibility and safety combined with its high efficiency.

Keywords: inhaled ketamine, premedication, preoperative analgesia, endotracheal route of administration, preoperative pain, a new type of premedication.