

Robert Twycross¹, Andrew Wilcock²¹Emerytowany wykładowca medycyny paliatywnej, Uniwersytet w Oksfordzie (Emeritus Clinical Reader in Palliative Medicine, University of Oxford)²Kierownik Kliniki Medycyny Paliatywnej i Onkologii, Uniwersytet Nottingham (Clinical Reader in Palliative Medicine and Medical Oncology, Nottingham University)

Przegląd terapeutyczny serwisu www.palliativedrugs.com: ketamina

Palliativedrugs.com therapeutic highlights: ketamine

Klasa: lek do znieczulenia ogólnego.**Wskazania:** wprowadzenie do znieczulenia ogólnego oraz jego podtrzymywanie (zastosowanie objęte licencją); ból niereagujący na standardową farmakoterapię (neuropatyczny, zapalny, niedokrwienyny ból kończyn, mięśniowo-powięziowy oraz związany z procedurami medycznymi (zastosowania nieobjęte licencją) [1, 2].**Przeciwwskazania:** podwyższone ciśnienie śródczaszkowe, padaczka.

Farmakologia

Receptor glutaminergiczny NMDA jest kanałem wapniowym, ściśle związanym z rozwojem uwrażliwienia ośrodkowego (w obrębie rogu tylnego rdzenia) (ryc. 1) [3]. Przy normalnych wartościach spoczynkowych potencjału błonowego kanał jest zablokowany przez jony magnezowe i nieaktywny [4]. Jeśli spoczynkowy potencjał błonowy zostaje zmieniony w wyniku długotrwałego pobudzania, następuje odblokowanie kanału z jednoczesnym zmniejszeniem reaktywności na opioidy i rozwojem alodynii oraz hiperalgezji. Powyższe efekty prawdopodobnie zależą do wewnątrzkomórkowego powstania tlenu azotu [5].

Ketamina jest dysocjującym anestetykiem, który w dawkach mniejszych niż stosowane do znieczulenia ogólnego wykazuje właściwości przeciwbólne [6].

Class: general anaesthetic.**Indications:** induction and maintenance of anaesthesia (licensed use); pain unresponsive to standard therapies (neuropathic, inflammatory, ischemic limb, myofascial and procedure-related (unlicensed uses) [1, 2].**Contra-indications:** raised intracranial pressure, epilepsy.

Pharmacology

The NMDA-glutamate receptor is a calcium channel closely involved in the development of central (dorsal horn) sensitisation (Fig. 1) [3]. At normal resting membrane potentials, the channel is blocked by magnesium and inactive [4]. When the resting membrane potential is changed as a result of prolonged excitation, the channel unblocks with a reduction in opioid-responsiveness and the development of allodynia and hyperalgesia. These effects are probably mediated by the intracellular formation of nitric oxide [5].

Ketamine is a dissociative anaesthetic which has analgesic properties in sub-anaesthetic doses [6]. Ketamine is the most potent NMDA receptor-channel blocker available for clinical use, binding to the phencyclidine site when the channels are in the open activated state [7]. It also binds to a second membrane-associated site which does not require the

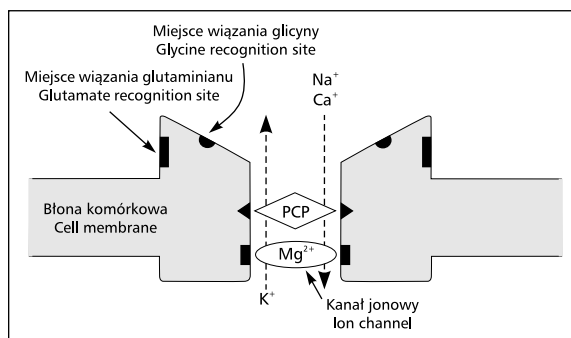
Adres do korespondencji (Address for correspondence): Robert Twycross, DM, FRCP, FRCR
Emeritus Reader in Palliative Medicine, Oxford University
Tewsfeld, Netherwoods Road, Oxford OX3, 8HF, UK
e-mail: robtwy@yahoo.com



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 2, 131–138
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Jest to najsilniejszy bloker receptorów NMDA, dostępny w zastosowaniu klinicznym; łączy się ona z miejscem wiązania fenocyklidyny, gdy kanały są otwarte i są aktywne [7]. Lek łączy się także z drugim miejscem wiązania, zlokalizowanym w obrębie błony, które nie wymaga otwartego kanału, i w ten sposób zmniejsza częstotliwość otwierania się kanałów [8]. W celu zastosowania klinicznego w sprzedaży jest dostępny preparat racemiczny oraz enancjomer S. W porównaniu z enancjomerem R postać S wykazuje silniejsze powinowactwo i wybiórczą zdolność wiązania z receptorem NMDA, działa przeciwbólowo 3–4-krotnie silniej i charakteryzuje się mniejszą tendencją do wywoływania objawów niepożądanych [9, 10]. Ketamina wykazuje również inne rodzaje aktywności, które składają się na jej działanie przeciwbólowe, w tym interakcje z pozostałymi kanałami wapniowymi i sodowymi, wpływ na transmisję cholinergiczną, hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (zachowana czynność zstępujących dróg hamujących jest nieodzowna dla skutecznego działania przeciwbólowego ketaminy) oraz efekty podobne do działania receptorów opioidowych μ , δ i κ [11]. Ketamina działa również przeciwdepresyjnie u pacjentów z silną depresją [12].

Dowody na skuteczność ketaminy jako leku przeciwbólowego pochodzą przede wszystkim z opisów przypadków, badań retrospektywnych oraz niekontrolowanych prób klinicznych z udziałem pacjentów z bólem neuropatycznym [13–20]. Opublikowano także kilka badań prospektywnych oraz randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych, poświęconych zagadnieniu ostrego bólu niedokrwiennego kończyn oraz bólu nowotworowego, opornego na inne rodzaje leczenia [21–26]. Jednakże w niedawno przeprowadzonym systematycznym przeglądzie piśmiennictwa, oceniającego działanie ketaminy jako leku wspomagającego działanie opioidów w zwalczaniu bólu nowotworowego, nie znaleziono dostatecznie silnych dowodów, które pozwoliły sformułować wnioski [27]. Ketamina może okazać się mniej efektywna w bólu neuropatycznym o długim czasie trwania (≥ 3 lata) [28, 29]. Ogólnie rzecz biorąc, ketamina jest stosowana jako dodatek do morfiny bądź innych silnych opioidów w sytuacji, gdy dalsze zwiększanie dawek opioidów okazuje się nieskuteczne lub niemożliwe ze względu na niedopuszczalne działania uboczne. Stosowana z tych wskazań ketamina jest na ogół podawana doustnie lub podskórną [16]. Można ją również stosować domięśniowo, dożylnie, podjęzykowo, donosowo, doodbytniczo, miejscowo oraz podpajęczynówkowo (preparaty bez konserwantów)



Rycina 1. Schemat kompleksu/receptora NMDA. Kanał jest zablokowany przez jony Mg^{2+} , gdy potencjał błonowy zachowuje wartość spoczynkową (blokada zależna od napięcia), oraz przez leki działające w miejscu wiązania fenocyklidyny (PCP) w kanale aktywowanym przez glutaminian, np. dekstrometorfan, ketamina, metadon (blokada zależna od użycia leku) [3]

Figure 1. Diagram of NMDA (excitatory) receptor-channel complex. The channel is blocked by Mg^{2+} when the membrane potential is at its resting level (voltage-dependent block) and by drugs which act at the phenocyclidine (PCP) binding site in the glutamate-activated channel, e.g. dextromethorphan, ketamine, methadone (use-dependent block) [3]

channel to be open and thereby decreases the frequency of channel opening [8]. A racemic mixture and the S-enantiomer are available commercially for clinical use. Compared to the R-enantiomer, the S-enantiomer has greater affinity and selectivity for the NMDA receptor; it is 3–4 times more potent an analgesic and less likely to cause undesirable effects [9, 10]. Ketamine has other actions which may also contribute to its analgesic effect, including interactions with other calcium and sodium channels, cholinergic transmission, noradrenergic and serotonergic re-uptake inhibition (intact descending inhibitory pathways are necessary for analgesia) and μ , δ and κ opioid-like effects [11]. Ketamine also appears to have an antidepressant effect in patients with major depression [12].

Evidence of ketamine's efficacy as an analgesic is mainly from case reports, retrospective surveys or uncontrolled studies in patients with neuropathic pain [13–20]. A few prospective studies or randomized controlled trials have been published in severe ischaemic limb pain and refractory pain in cancer [21–26]. However, a recent systematic review of ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain found insufficient robust evidence to reach a conclusion [27]. Ketamine may be less effective in neuropathic pain of long duration (≥ 3 years) [28, 29]. Generally, ketamine is used in addition to morphine or alternative strong opioid when further opioid increments have been ineffective or precluded by un-

[25, 29–32]. Istnieją pewne dowody na to, że krótkoterminowe, „uderzeniowe” leczenie ketaminą może wywierać odległy, korzystny efekt [23, 24, 33]. Na przykład, u pacjentów przyjmujących regularnie silne opioidy z powodu niedokrwiennego bólu kończyny 4-godzinny wlew dożylny ketaminy w dawce 0,6 mg/kg redukowało zapotrzebowanie na opioidy w trakcie tygodniowego okresu obserwacji [24]. W przypadku chorób nowotworowych ketamina podawana w ciągłym wlewie podskórnym w dawce 100–500 mg/dobę przez 3–5 dni powodowała ustąpienie bólu u 67% pacjentów, zaś u 80% chorych z tej grupy poprawa utrzymywała się przez kilka tygodni lub dłużej. W jednym z opisów przypadków wykazano, że podanie ketaminy w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 100 mg/dobę przez 2 dni, powtórzone miesiąc później, zmniejszyło zapotrzebowanie na opioidy o 70% [33].

Ketamina stosowana doustnie ulega w znacznym stopniu metabolizowaniu w wątrobie podczas „pierwszego przejścia” do norketaminy, przy czym mechanizm ten jest zależny od enzymu CYP3A4. Jeśli chodzi o działanie anestetyczne, norketamina charakteryzuje się siłą działania równą około 1/3 siły działania podanej pozajelitowo ketaminy. Jednakże w roli analgetyku ich działanie jest jednakowo silne. Maksymalne stężenie norketaminy we krwi osiąga wyższe wartości po podaniu doustnym niż po iniekcji [34]. W przypadku przewlekłego stosowania norketamina może być głównym czynnikiem przeciwbólowym, co prawdopodobnie wyjaśnia, dlaczego dawka doustna o jednakowym działaniu przeciwbólowym stanowi około 25–50% poprzedniej dawki pozajelitowej [18]. Niespełna 10% ketaminy wydalą się w postaci niezmięnionej, połowa ze stolcem, zaś połowa poprzez nerki. Długotrwałe stosowanie ketaminy prowadzi do wytwarzania enzymów wątrobowych i nasilonego metabolizmu leku.

Ketamina powoduje tachykardię i zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego. Większość pacjentów doświadcza halucynacji wzrokowych, zaburzeń percepcji, omamów oraz zmienionego obrazu własnego ciała i zmian nastroju, jako zjawisk następujących po użyciu anestetyku, to znaczy w chwili, gdy efekty dawki podanej w postaci bolusu zacierają się. Pojawiają się one również w mniejszym stopniu po podaniu leku w dawkach analgetycznych, mniejszych niż anestetyczne, doustnie lub w ciągłym wlewie podskórnym. Na ogół te działania uboczne można kontrolować, podając diazepam, midazolam lub haloperidol [25, 35, 36].

Biodostępność: 93% po podaniu domięśniowym; 20% po podaniu doustnym.

acceptable undesirable effects. When used in this way, ketamine is generally administered PO or SC [16]. It can also be administered IM, IV, SL, intranasally, PR, topically and spinally (preservative-free formulation) [25, 29–32]. There is some evidence that short-term “burst” treatment with ketamine may have long-term benefit [23, 24, 33]. For example, in patients taking regular strong opioids for ischaemic limb pain, a single 4 h IV infusion of ketamine 0.6 mg/kg reduced opioid requirements during a week-long period of observation [24]. In cancer, ketamine 100–500 mg/24 h by CSCI for 3–5 days relieved pain in 67% of patients and, in over 80% of these, the relief lasted for several weeks or more. In one case report, ketamine 100 mg/24 h by CIVI for 2 days, repeated a month later, reduced opioid requirements by 70% [33].

Oral ketamine undergoes extensive first-pass hepatic metabolism to norketamine which is CYP3A4 dependent. As an anaesthetic, norketamine is about 1/3 as potent as parenteral ketamine. However, as an analgesic it is equipotent. The maximum blood concentration of norketamine is greater after oral administration than after injection [34]; in chronic use norketamine may be the main analgesic agent and possibly explains why an equianalgesic PO dose is approximately 25–50% of the previous parenteral dose [18]. Less than 10% of ketamine is excreted unchanged, half in the faeces and half renally. Long-term use of ketamine leads to hepatic enzyme induction and enhanced ketamine metabolism.

Ketamine causes tachycardia and intracranial hypertension. Most patients experience vivid dreams, misperceptions, hallucinations and alterations in body image and mood as emergent phenomena after anaesthetic use, i.e. as the effects of a bolus dose wears off. These occur to a lesser extent with the sub-anaesthetic analgesic doses given PO or CSCI, and generally can be controlled by diazepam, midazolam or haloperidol [25, 35, 36].

Bio-availability 93% IM; 20% PO.

Onset of action 5 min IM; 15–30 min SC; 30 min PO.

Time to peak plasma concentration no data SC; 30 min PO; 1 h norketamine [37].

Plasma half-life 1–3 h IM; 3 h PO; 12 h norketamine [38].

Duration of action 30 min–2 h IM; generally given by CSCI; 4–6 h, sometimes longer PO [39].

Cautions

Hypertension, cardiac failure, ischaemic heart disease and history of cerebrovascular accidents are also contra-indications to use of ketamine [40]. Plasma concentration increased by diazepam.

Początek działania: 5 min po podaniu domięśniowym; 15–30 min po podaniu podskórnym; 30 min po podaniu doustnym.

Czas do osiągnięcia szczytowego stężenia w osoczu: brak danych dotyczących podania podskórnego; 30 min po podaniu doustnym; 1 godzina w przypadku norketaminy [37].

Okres półtrwania w osoczu: 1–3 godzin po podaniu domięśniowym; 3 godziny po podaniu doustnym; 12 godzin w przypadku norketaminy [38].

Okres działania: 30 min–2 godzin po podaniu domięśniowym; zwykle stosuje się w ciągłym wlewie podskórnym; 4–6 godzin, czasem dłużej, po podaniu doustnym [39].

Uwaga

Nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca oraz incydenty naczyniowo-mózgowe w wywiadzie są przeciwwskazaniem do stosowania ketaminy [40]. Diazepam powoduje wzrost stężenia ketaminy w osoczu.

Działania niepożądane

Pełną listę działań niepożądanych zamieszczono w specyfikacji producenta leku.

Działania niepożądane występują u około 40% pacjentów otrzymujących lek w ciągłym wlewie podskórnym, z mniejszą częstością po podaniu doustnym. Do objawów ubocznych należą: nadciśnienie tętnicze, tachykardia, objawy psychomotoryczne (euforia, dysforia, otępienie, spowolnienie psychoruchowe, halucynacje wzrokowe, koszmary, zaburzenia koncentracji, złudzenia, omamy, zmieniony obraz ciała), zespół majaczeniowy, zawroty głowy, podwójne widzenie, nieostre widzenie, oczopląs, zaburzenia słuchu, rumień i bolesność w miejscu podania leku.

Dawkowanie i zastosowanie

Zalecane dawki są bardzo różne, jednakże leczenie ketaminą rozpoczyna się od podawania doustnego w małych dawkach (tab. 1) [41]. W niektórych krajach dostępny jest roztwór do stosowania doustnego (nieдоступny w Polsce), można go także przygotować bezpośrednio przed użyciem w aptece jako lek recepturowy (tab. 2). Innym rozwiązaniem jest zaopatrzenie chorego w fiolki z ketaminą i strzykawki ze skalą co 1 ml. W korek fiolki należy wbić dwie igły (jedną w celu odpowietrzania), aby ułatwić wciągnięcie roztworu ketaminy do strzykawki; zachowanie sterylności nie jest konieczne przy doustnym stosowaniu

Undesirable effects

For full list, see manufacturer's SPC.

Occur in about 40% of patients when given CSCI; less PO. Hypertension, tachycardia; psychotomimetic phenomena (euphoria, dysphoria, blunted affect, psychomotor retardation, vivid dreams, nightmares, poor concentration, illusions, hallucinations, altered body image), delirium, dizziness, diplopia, blurred vision, nystagmus, altered hearing. Erythema and pain at injection site.

Dose and use

Dose recommendations vary considerably but ketamine is often started in a low dose PO (Table 1) [41]. An oral solution is now available (not available in Poland) or can be extemporaneously prepared by the pharmacy (Table 2). Alternatively, patients can be supplied with vials of ketamine and 1 ml graduated syringes. Two needles (one as an air vent) should be inserted in the bung of the vial to facilitate withdrawing the ketamine; sterility is not necessary for PO administration. Use 10 mg/ml or 50 mg/ml; 100 mg/ml is too bitter. Long-term success, i.e. both pain relief and tolerable undesirable effects, varies from < 20% to about 50% [20, 29, 31, 42].

With higher doses by CSCI, the dose of morphine should be reduced if the patient becomes drowsy. If a patient experiences dysphoria or hallucinations, the dose of ketamine should be reduced and a benzodiazepine prescribed, e.g. diazepam 5 mg PO stat and o.n., midazolam 5 mg SC stat and 5–10 mg CSCI, or haloperidol, e.g. 2–5 mg PO stat and o.n., 2–5 mg SC stat and 2–5 mg CSCI [36]. In patients at greatest risk of dysphoria, i.e. those with high anxiety levels, these measures may be more effective if given before starting ketamine [7]. When switching from CSCI to PO, after weeks to months of use, a total daily dose that is equivalent to 30–40% of the total parenteral dose provides a similar level of analgesia [18]. However, others report that when switching from CSCI to PO after only a few days of use, a conversion ratio of 1:1 is required [19]. Ketamine has been used IV with fentanyl and midazolam to control intractable pain and agitation [43, 44].

Ketamine is used less in centres where spinal analgesia is readily available or where methadone is used as the NMDA-receptor-channel blocker of choice; the affinity of methadone and ketamine for the NMDA-receptor-channel binding site is approximately the same [45].

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania ketaminy (preparat racemiczny)

Table 1. Dose recommendations for ketamine (racemic mixture)

Doustnie [16, 46]

By mouth [16, 46]

Stosować bezpośrednio z fiolki lub w dogodnym rozcieńczeniu do 50 mg/5 ml (pacjent dodaje wybrany składnik smakowy, np. syrop owocowy, aby złagodzić gorzki smak leku):

Use direct from vial or dilute for convenience to 50 mg/5 ml (patient adds flavouring of choice, e.g. fruit cordial, to mask the bitter taste):

- dawka początkowa 10–25 mg 3–4 razy dziennie oraz w razie potrzeby [47]
starting dose 10–25 mg t.d.s.–q.d.s and p.r.n. [47]
- dawkę zwiększa się o 10–25 mg do 50 mg 4 razy dziennie
increase dose in steps of 10–25 mg up to 50 mg q.d.s.
- największa opisywana dawka 200 mg 4 razy dziennie [48, 49]
maximum reported dose 200 mg q.d.s. [48, 49]
- lek należy podawać częściej w mniejszych dawkach, jeśli występują objawy psychoruchowe lub senność, które nie ustępują po zmniejszeniu dawek opioidów
give a smaller dose more frequently if psychotomimetic phenomena or drowsiness occurs which does not respond to a reduction in opioid

Podskórnice [16]

Subcutaneous [16]

≤ 500 µg/kg, typowo 10–25 mg w razie potrzeby

≤ 500 µg/kg, typically 10–25 mg p.r.n.

Ciągły wlew podskórny [13, 16, 35]

Continuous subcutaneous infusion [13, 16, 35]

Ponieważ ketamina działa drażniąco na tkanki, należy rozcieńczać ją 0,9-procentowym roztworem soli fizjologicznej do możliwie największej objętości:

Because ketamine is irritant, dilute with sodium chloride 0.9% to the largest volume possible:

- dawka początkowa 1–2,5 mg/kg/dobę [14, 15]
starting dose 1–2.5 mg/kg/24 h [14, 15]
- dawkę zwiększa się o 50–100 mg/dobę; największa opisywana dawka to 3,6 g/dobę [50]
increase by 50–100 mg/24 h; maximum reported dose 3.6 g/24 h [50]

Inną możliwością jest krótkotrwała terapia „uderzeniowa”:

Alternatively, give as short-term “burst” therapy:

- dawka początkowa 100 mg/dobę
starting dose 100 mg/24 h
- dawkę zwiększa się po 24 godziny do 300 mg/dobę, o ile dawka 100 mg jest nieskuteczna
increase after 24 h to 300 mg/24 h if 100 mg not effective
- po upływie kolejnych 24 h dawkę zwiększa się do 500 mg/dobę, o ile dawka 300 mg jest nieskuteczna
increase after further 24 h to 500 mg/24 h if 300 mg not effective
- leczenie przerywa się po upływie 3 dni od ostatniego zwiększenia dawki [23]
stop 3 days after last dose increment [23]

Ketaminę można mieszać z deksametazonem (w małej dawce), haloperidolem, lewomepromazyną (metotrimeprazyną), metoklopramidem, midazolamem, morfiną. Objawy stanu zapalnego w miejscu wstrzyknięcia można złagodzić za pomocą hydrokortyzonu w postaci 1-procentowego kremu lub dodając do wlewu podskórnego 0,5–1 mg deksametazonu (rozpuścić w 5–10 ml soli fizjologicznej, a następnie dodać ketaminę)

Ketamine is miscible with dexamethasone (low-dose), haloperidol, levomepromazine (methotrimeprazine), metoclopramide, midazolam, morphine. Inflammation at infusion site may be helped by hydrocortisone 1% cream or by adding dexamethasone 0.5–1 mg to the infusion (dilute in 5–10 ml sodium chloride and then add ketamine)

Dożylnie

Intravenous

W celu znieczulenia podczas procedur medycznych, mogących powodować silny ból [51] stosuje się:

To cover procedures that may cause severe pain [51]:

- 0,5–1 mg/kg (na ogół 25–50 mg), zwykle w skojarzeniu z midazolamem w dawce 0,1 mg/kg (typowo 5–10 mg) *i.v.* w celu zmniejszenia wczesnych reakcji psychotropowych
0.5–1 mg/kg (typically 25–50 mg), usually combined with midazolam 0.1 mg/kg (typically 5–10 mg) IV to reduce psychotomimetic emergence reactions

Lek podaje się w ciągu 1–2 min. Skuteczna dawka ketaminy powinna zapewniać znieczulenie w ciągu 1–5 min, trwające 10–20 min. Dłużej trwające procedury mogą wymagać podawania ketaminy w ciągłym wlewie dożylnym; dalsze zalecenia przekazuje anestezyjolog

Give over 1–2 min. An effective dose of ketamine should provide analgesia within 1–5 min that lasts for 10–20 min.

Procedures of longer duration may require ketamine CIVI; seek advice of an anaesthetist

leku. Używa się roztworu 10 mg/ml lub 50 mg/ml; roztwór w stężeniu 100 mg/ml jest zbyt gorzki w smaku. Długotrwały efekt przeciwbólowy, przy niewielkich działaniach niepożądanych, osiąga się u około 20–50% pacjentów [20, 29, 31, 42].

Przy zastosowaniu większych dawek, podawanych w ciągłym wlewie podskórnym, można zredukować dawkę morfiny, gdy pacjent staje się zbyt senny. Jeśli chory doświadcza dysforii lub omamów, powinno się zmniejszyć dawkę ketaminy i zaordynować lek z grupy benzodiazepin, np. diazepam w dawce 5 mg doustnie (natychmiastowo i co wieczór), midazolam w dawce 5 mg podskórnie (natychmiastowo) oraz 5–10 mg w ciągłym wlewie podskórnym, ewentualnie haloperidol, np. w dawce 2–5 mg doustnie (natychmiastowo i co wieczór), 2–5 mg podskórnie (natychmiastowo) oraz 2–5 mg w ciągłym wlewie podskórnym [36]. W przypadku chorych ze znacznym ryzykiem dysforii, czyli z najwyższymi poziomami lęku, powyższe leki mogą okazać się skuteczniejsze, jeśli zastosuje się je przed rozpoczęciem podawania ketaminy [7]. Jeżeli zmienia się ciągły wlew podskórny na podawanie doustne po kilku tygodniach lub miesiącach stosowania leku, podobny poziom analgezji zapewni dawka wynosząca około 30–40% całkowitej dawki pozajelitowej [18]. Jednakże inni autorzy twierdzą, że jeśli modyfikuje się ciągły wlew podskórny i zastępuje się go podawaniem doustnym zaledwie po kilku dniach leczenia ketaminą, wymagany jest współczynnik konwersji 1:1 [19]. Ketaminę stosowano dożylnie łącznie z fentanylem i midazolamem w celu kontroli trudnego do opanowania bólu i pobudzenia [43, 44].

Ketaminy używa się rzadziej w ośrodkach, w których łatwo dostępne jest znieczulenie dokanałowe, lub tam, gdzie w roli blokera receptorów NMDA z wyboru stosuje się metadon; powinowactwo metadonu i ketaminy do miejsca wiążącego receptora NMDA jest zbliżone [45].

Dostępność

Roztwór do stosowania doustnego: 50 mg/5 ml, 28 dni po 50 mg 4 × dziennie = £ 58,78 (nielicencjonowany, dostępny na specjalne zamówienie z Martindale 01708 386660).

Ketalar® (Pfizer 01304 616161)

Iniekcje: 10 mg/ml, fiolka 20 ml = £ 3,52; 50 mg/ml, fiolka 10 ml = £ 7,31; 100 mg/ml, fiolka 10 ml = £ 13,42. Chociaż lek jako analgetyk nie jest licencjonowany, postać ketaminy przeznaczona do iniekcji może być przepisywana zarówno w szpitalach, jak i w leczeniu otwartym. Procedu-

Tabela 2. Przygotowanie roztworu ketaminy do stosowania doustnego: zalecenia farmaceutyczne Table 2. Preparation of ketamine oral solution: pharmacy guidelines

Należy użyć roztworu ketaminy 50 mg/ml w fiolkach 10 ml
Use ketamine 50 mg/ml 10 ml vials

Do rozcieńczenia używa się wody oczyszczonej, zaś pacjentowi poleca się dodawanie bezpośrednio przed użyciem wybranego przez siebie środka poprawiającego smak, np. syropu owocowego, w celu złagodzenia gorzkiego smaku leku

Use purified water as the diluent and ask patients to add their own flavouring, e.g. fruit cordial, just before use to disguise the bitter taste

Sposób przygotowania 100 ml roztworu doustnego 50 mg/5 ml:

To prepare 100 ml of 50 mg/5 ml oral solution:

- 2 × 10 ml fiołki ketaminy z roztworem do iniekcji 50 mg/ml
2 × 10 ml vial of ketamine 50 mg/ml for injection
- 80 ml wody oczyszczonej
80 ml purified water

Przechowywać w lodówce przez okres 1 tygodnia od przyrządzenia

Store in a refrigerator with an expiry date of 1 week from manufacture

Supply

Oral solution 50 mg/5 ml, 28 days 50 mg q.d.s. = £ 58.78. (Unlicensed, available as a special order from Martindale 01708 386660).

Ketalar® (Pfizer 01304 616161)

Injection 10 mg/ml, 20 ml vial = £ 3.52; 50 mg/ml, 10 ml vial = £ 7.31; 100 mg/ml, 10 ml vial = £ 13.42. Although use as an analgesic is unlicensed, ketamine injection can be prescribed both in hospitals and in the community. The procedure varies with the wholesaler the community pharmacist uses:

- if AHH, the pharmacist should contact Pfizer customer services (Tel: 01304 645262, Fax: 01304 655885) and provide the patient's name, dose of ketamine prescribed, quantity required, GP and pharmacist's details and wholesaler branch and account number; Pfizer will then contact AHH to initiate the supply;
- if Unichem, the pharmacist should telephone their local Unichem customer services to receive a faxed form. This requires the same information as above and once returned to Unichem the supply is initiated.

Ketanest S®

Injection ketamine (S-) hydrochloride (esketa-mine hydrochloride) equivalent to ketamine (S-) base 5 mg/ml, 20 ml vial = £ 12.06; 25 mg/ml, 10 ml vial = £ 18.96. (Unlicensed, available as a named pa-

ra różni się w zależności od hurtownika, u którego zaopatruje się lokalny farmaceuta.

W Polsce lek pod nazwą Ketanest S (*esketamine hydrochloride*) dostępny jest tylko dla leczenia zamkniętego w następujących postaciach: 0,2/20 ml, 5 fiolek w cenie około 80 zł oraz 0,5/10 ml, 5 ampulek w cenie około 160 zł. Zakupu można dokonać za pośrednictwem hurtowni farmaceutycznych.

Niniejszy artykuł jest pierwszym z serii artykułów przeglądowych, pochodzących z portalu internetowego www.palliatedrugs.com. Strona zapewnia bezpłatny dostęp do Lekospisu Opieki Paliatywnej, wydawanego co miesiąc biuletynu oraz porad udzielanych przez członków jego komitetu redakcyjnego. Dzięki współpracy z grupą ponad 10 000 specjalistów serwis ten stanowi najobszerniejsze źródło wiedzy na temat leczenia paliatywnego.

Piśmiennictwo

1. Persson J. i wsp. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42: 750–758.
2. Graven-Nielsen T. i wsp. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483–491.
3. Richens A. The basis of the treatment of epilepsy: neuropharmacology. W: *A Practical Approach to Epilepsy*. Dam M. red. Pergamon Press, Oxford 1991: 75–85.
4. Mayer M. i wsp. Voltage-dependent block for Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309: 261–263.
5. Elliott K. i wsp. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the muopioid morphine but not to kappa opioids. *Pain* 1994; 56: 69–75.
6. Fallon M.T., Welsh J. The role of ketamine in pain control. *European Journal of Palliative Care* 1996; 3: 143–146.
7. Oye I. Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates perception. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1998; 42: 747–749.
8. Orser B. i wsp. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903–917.
9. Oye I. i wsp. The chiral forms of ketamine as probes for NMDA receptor function in humans. W: *NMDA Receptor Related Agents: biochemistry, pharmacology and behavior*. Kameyama T. red. NPP, Ann Arbor, Mich 1991: 381–389.
10. White P.F. i wsp. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 229–231.
11. Meller S. Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor? *Pain* 1996; 68: 435–436.
12. Berman R. i wsp. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 351–354.
13. Oshima E. i wsp. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthetics* 1990; 37: 385–392.
14. Bell R. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; 83: 101–103.
15. Cherry D.A. i wsp. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain* 1995; 62: 119–121.
16. Luczak J. i wsp. The role of ketamine, an NMDA receptor antagonist, in the management of pain. *Progress in Palliative Care* 1995; 3: 127–134.
17. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliative Medicine* 1996; 10: 225–230.
18. Fitzgibbon E.J. i wsp. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes: A strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23: 165–170.
19. Beitez-Rosario M.A. i wsp. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25: 400–402.
20. Kannan T.R. i wsp. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23: 60–65.
21. Lauretti G. i wsp. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy and amitriptyline for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; 90: 1528–1533.
22. Lossignol D. i wsp. Ketamine and morphine in cancer pain. W: *Proceedings of the Ninth World Congress on Pain, Vienna*. IASP, Seattle 1999.
23. Jackson K. i wsp. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 22: 834–842.
24. Mitchell A.C., Fallon M.T. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb

tient supply from IDIS 020 8410 0700; see Special orders and named patient supplies).

Injection (preservative free) ketamine (S-) hydrochloride (*esketamine hydrochloride*) equivalent to ketamine (S-) base 5 mg/ml, 5 ml amp = £ 3.86; 25 mg/ml, 2 ml amp = £ 5.23. (Unlicensed, available as a named patient supply from IDIS 020 8410 0700; see Special orders and named patient supplies).

This is the first in a series of highlights drawn from the www.palliatedrugs.com website. The website provides free access to the Palliative Care Formulary, a monthly newsletter and a bulletin board for advice to be given and received. With over 10,000 professional members it is the largest palliative care resource of its kind.

Key to abbreviations:

- CIVI — continuous intravenous infusion
- CSCI — continuous subcutaneous infusion
- CYP — cytochrome P450
- IM — intramuscular
- IV — intravenous
- NMDA — N-methyl D-aspartate
- PO — per os, by mouth
- PR — per rectum
- p.r.n. — pro re nata, (as needed, when required)
- q.d.s. — quarter die sumendus (four times a day)
- SC — subcutaneous
- SL — sublingual
- stat — immediately
- t.d.s. — ter die sumendus (three times a day)

- ischaemia: results of a double blind randomized controlled trial. *Pain* 2002; 97: 275–281.
25. Mercadante S. i wsp. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 20: 246–252.
 26. Yang C.Y. i wsp. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996; 43: 379–383.
 27. Bell R. i wsp. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain (Cochrane Review). W: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2003.
 28. Mathisen L. i wsp. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995; 61: 215–220.
 29. Haines D., Gaines S. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; 83: 283–287.
 30. Lin T. i wsp. Long-term epidural ketamine, morphine and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1998; 45: 175–177.
 31. Batchelor G. Ketamine in neuropathic pain. *The Pain Society Newsletter* 1999; 1: 19.
 32. Beltrutti D. i wsp. The epidural and intrathecal administration of ketamine. *Current Review of Pain* 1999; 3: 458–472.
 33. Mercadante S. i wsp. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25: 302–305.
 34. Clements J.A. i wsp. Bio-availability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1982; 71: 539–542.
 35. Hughes A. i wsp. Ketamine. *CME Bulletin Palliative Medicine* 1999; 1: 53.
 36. Giannini A. i wsp. Acute ketamine intoxication treated by haloperidol: a preliminary study. *American Journal of Therapeutics* 2000; 7: 389–391.
 37. Grant I.S. i wsp. Pharmacokinetics and analgesic effects of IM and oral ketamine. *British Journal of Anaesthesia* 1981; 53: 805–810.
 38. Domino E. i wsp. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam premedicated subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984; 36: 645–653.
 39. Rabben T. i wsp. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 289: 1060–1066.
 40. Ward J., Stanbridge C. Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 25: 6–7.
 41. Hall E. Personal communication 1997.
 42. Enarson M. i wsp. Clinical experience with oral ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 17: 384–386.
 43. Berger J. i wsp. Ketamine-fentanyl-midazolam infusion for the control of symptoms in terminal life care. *American Journal of Hospice and Palliative Care* 2000; 17: 127–132.
 44. Enck R. A ketamine, fentanyl, and midazolam infusion for uncontrolled terminal pain and agitation. *American Journal of Hospice and Palliative Care* 2000; 17: 76–77.
 45. Gorman A. i wsp. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neuroscience Letters* 1997; 223: 5–8.
 46. Broadley K. i wsp. Ketamine injection used orally. *Palliative Medicine* 1996; 10: 247–250.
 47. August Newsletter. www.palliativedrugs.com. 2001.
 48. Clark J.L., Kalan G.E. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995; 10: 310–314.
 49. Vielvoye-Kerkmeier A. Clinical experience with ketamine. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 19: 3.
 50. Lloyd-Williams M. Ketamine for cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 19: 79–80.
 51. Mason K.P. i wsp. Evolution of a protocol for ketamine-induced sedation as an alternative to general anaesthesia for interventional radiologic procedures in paediatric patients. *Radiology* 2002; 225: 457–465.