

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 07.04.2020 • Zaakceptowano/Accepted: 08.04.2020

© Akademia Medycyny

Ketamina w leczeniu bólu neuropatycznego *Ketamine in the treatment of neuropathic pain*

Agata Hanych¹, Michał Borys², Mirosław Czuczwar²

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii oraz Leczenia Bólu, ZOZ Ropczyce, Sędziszów Małopolski

² II Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie



Streszczenie

W Polsce bólu przewlekłego doświadcza aż 27% społeczeństwa, przy czym ból neuropatyczny, stanowiący największe wyzwanie terapeutyczne występuje u około 7-10% ogólnej populacji i u około 30% chorych na nowotwór. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za występowanie doznań bólowych i jego chronifikację jest powstawanie tzw. ośrodkowej sensytyzacji polegającej na występowaniu nadwrażliwości neuronów rdzenia kręgowego i wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego. Ważną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się tego zjawiska odgrywa pobudzenie kompleksu receptora N-metylo-D-asparaginianowego (NMDAR), przez uwalnianie w nadmiarze aminokwasy pobudzające. Ketamina, która jest jednym z antagonistów NMDAR wpływa na zmniejszanie nadwrażliwości ośrodkowej, zwłaszcza w zakresie takich elementów bólu neuropatycznego jak allodynia (ból w odpowiedzi na bodźce niebólowe) i hiperalgezia (zwiększona wrażliwość na bodźce bólowe). Artykuł przedstawia charakterystykę i zastosowanie ketaminy, z uwzględnieniem jej wszystkich mechanizmów działania w oparciu o analizę wyników wybranych badań. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 201-208.*

Słowa kluczowe: ketamina, ból neuropatyczny, receptor NMDA, ośrodkowa sensytyzacja, chronifikacja bólu

Abstract

In Poland, chronic pain is experienced by 27% of the population, while neuropathic pain, which is the greatest therapeutic challenge, occurs in approximately 7-10% of the general population and in approximately 30% of cancer patients. One of the mechanisms responsible for the occurrence of pain sensations and its chronification is known as the central sensitization consisting in the hypersensitivity of spinal cord neurons and the upper levels of the central nervous system. The stimulation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex (NMDAR) by excess of excitatory amino acids plays an important role in the emergence and maintenance of this phenomenon. Ketamine, which is one of the NMDAR antagonists, reduces central hypersensitivity, especially in relation to neuropathic pain components such as allodynia (pain responses to pain stimuli) and hyperalgesia (increased sensitivity to pain stimuli). The article presents characterization and application of ketamine, taking into account all its mechanisms of action based on the results of selected studies. *Anestezjologia i Ratownictwo 2020; 14: 201-208.*

Keywords: ketamine, neuropathic pain, NMDA receptor, central sensitization, pain chronification

Wstęp

Zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (International Association for the Study of Pain, IASP) ból to nieprzyjemne odczucie towarzyszące uszkodzeniu tkanek. Ból przewlekły rozumiany jest zazwyczaj jako nieprzyjemne odczucie, które wiąże się z uszkodzeniem tkanek i trwa co najmniej 3 miesiące. Jak wskazują wyniki badań, w Polsce ból przewlekłego doświadcza aż 27% społeczeństwa [1]. Ze względu na patomechanizm, ból przewlekły można podzielić na zapalny i neuropatyczny, chociaż w praktyce klinicznej stwierdza się często ból o etiologii mieszanej. Ból neuropatyczny opisywany jest jako piekące, bolesne, dające uczucie zimna lub podrażnienia prądem napady, a może towarzyszyć mu mrowienie, drętwienie lub świąd. Wynika on z uszkodzenia układu somatosensorycznego [2], które może wystąpić zarówno na poziomie nerwu obwodowego, rdzenia kręgowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego [3]. Typowo ból neuropatyczny może się rozwijać w przebiegu następujących patologii:

- chorób nowotworowych,
- w następstwie urazu,
- chorób układu nerwowego,
- cukrzycy,
- pólpaśca,
- zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS) [3,4].

U chorych na nowotwór ból neuropatyczny może być też następstwem stosowania leków przeciwnowotworowych, uszkodzenia nerwów w trakcie zabiegu chirurgicznego lub radioterapii [4].

Ból neuropatyczny występuje u około 7–10% ogólnej populacji i u około 30% chorych na nowotwór [5], przy czym indukowana chemioterapią neuropatia obwodowa występuje u 90% pacjentów otrzymujących chemioterapię neurotoksyyczną [6]. Wśród przyczyn występowania bólu neuropatycznego bierze się pod uwagę wiele mechanizmów, takich jak nadmiernie pobudzony pierwotny aferent, nienormalna plastycz-

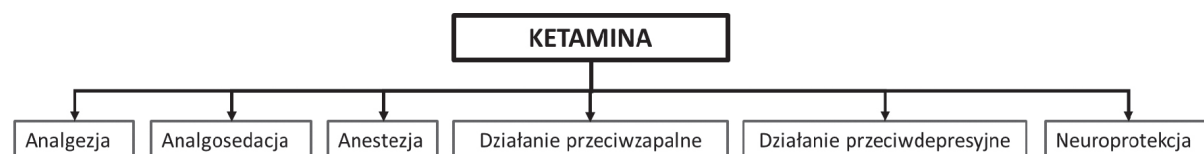
ność rdzenia, a także zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością układów zstępujących antynocyceptywnych, a zstępujących układów torujących [3]. W przewlekłych stanach bólowych przedłużona stymulacja nocyceptywna powoduje aktywację i regulację w górę NMDAR w synapsach rogu grzbietowego, co skutkuje wzmocnionym przesylem sygnałów bólu do mózgu (centralne uczulenie). Zjawisko to jest ważnym czynnikiem w procesie podtrzymywania i ostatecznie chronifikacji bólu [7].

Ketamina jest antagonistą NMDAR [8], enancjomeryczną pochodną fencyklidyny, stosowaną od lat 60. XX wieku jako środek anestetyczny, głównie u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie. Ketamina okazała się pożądanym lekiem ze względu na jej krótki okres półtrwania i brak klinicznie istotnej depresji oddechowej. W dawkach subanestetycznych posiada silne właściwości analgetyczne bez oddziaływania depresyjnego na ośrodek oddechowy i układ sercowo-naczyniowy [9]. W ostatnich latach podkreśla się brak indukowania zwiększonego mózgowego przepływu krwi i ciśnienia wewnątrzczaszkowego przez ketaminę. Dodatkowo, jej działanie przeciwzapalne oraz przeciwplytkowe mają odpowiadać za wywoływanie efektu neuroprotekcijnego, wykorzystywanego w zapobieganiu wtórnym uszkodzeniom ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [10], a także szybkie działanie przeciwdepresyjne z dobrym profilem bezpieczeństwa [11].

Mechanizm działania

Zdecydowana większość aktywności farmakologicznej ketaminy, w tym jej działanie przeciwbólowe, jest przypisywana blokowaniu NMDAR w rdzeniu kręgowym oraz hamowaniu procesów ośrodkowej sensytyzacji [11-13]. Ketamina moduluje zstępujące szlaki hamujące poprzez aktywację obszarów zaangażowanych w regulację bólu, w tym przedniej kory obręczy, kory czołowej oczodołu, wysepki i pnia mózgu [2].

Ketamina wywołuje także szereg innych działań



Rycina 1. Uznane i potencjalne zastosowania ketaminy

Figure 1. Known and potential uses of ketamine

farmakologicznych, obejmują one:

- wiązanie z receptorami opioidowymi [14];
- hamowanie wychwytu zwrotnego monoamin (dopamina, serotonina) [14];
- hamowanie funkcji receptorów muskarynowych i nikotynowych [14];
- hamowanie kanałów jonowych (Na⁺, Ca²⁺, K⁺) [12];
- hamowanie aktywacji i migracji mikrogleju [14];
- hamowanie indukowalnej syntazy tlenu azotu [2].

Zastosowanie kliniczne

Obecnie najczęstszym zastosowaniem ketaminy w farmakoterapii bólu jest leczenie ciężkich epizodów bólu neuropatycznego, często w sytuacji, gdy duże dawki opioidów przyczyniły się do rozwoju ciężkiej przeczulicy bólowej (hiperalgezji) [12]. Skuteczność ketaminy opisano zarówno w bólach pochodzenia centralnego jak i obwodowego [12,15]. Kosharsky przeprowadził analizę kilkunastu badań randomizowanych, w których oceniano wpływ infuzji dożylnych ketaminy na samopoczucie pacjentów z bólem neuropatycznym w przebiegu uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nerwów obwodowych, zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego (ang. Complex Regional Pain Syndrome, CRPS), obwodowej polineuropatii indukowanej leczeniem przeciwnowotworowym (ang. chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN), neuralgii popółpaścowej (ang. postherpetic neuralgia, PHN) oraz fibromialgii. Mimo różnic w stężeniach roztworów (od 0,15 mg/kg do 0,5 mg/kg lub z bolusem 60-200 µg/kg i następczym wlewem 0,3-0,36 mg/kg/godz.) i czasie trwania wlewu (od 17 min. do 4,2 dnia) w 12 na 14 badań stwierdzono przewagę ketaminy nad placebo [15].

Obecnie podkreśla się rolę ketaminy jako środka neuroprotekcynowego, ze względu na jej farmakodynamikę na poziomie komórkowym. W sytuacji występującej po urazie OUN głębokiej deregulacji neuronalnej homeostazy, oddziaływanie przeciwzapalne ketaminy, poprzez pośrednictwo w hamowaniu czynnika martwicy nowotworów (TNF alfa), interleukiny 6 (IL-6), produkcji interleukiny 8 (IL-8) oraz prozapalnej aktywności cytokin zarówno w komórkach odpornościowych, glejowych, jak i mikrogleju, łączy działanie neuroprotekcynowe z przeciwbólowym [10]. Najnowsze badania mechanizmów bólu neuropatycznego podkre-

ślają rolę nieprawidłowej interakcji neuron-glej [11,19], dlatego połączenie ketaminy o działaniu antagoniściecznym wobec NMDAR z inhibitorem astrocytowym może być słuszną strategią leczenia bólu neuropatycznego. Mei wykazał, że połączenie ketaminy (100 µg/kg) z cytotoksyną astrocytową L-α-aminoadypaninem (LAA) (50 nmol) wykazało nadaddytywne działanie na ból neuropatyczny u szczurów wywołany podwiązaniem nerwu rdzeniowego (SNL) w porównaniu z dooponowym podawaniem samej ketaminy lub samego LAA. Ww. połączenie leków w sposób znaczący i trwały zmniejszało allodynię [16].

Nadmierną aktywność gleju, jak i cytokin zapalnych obserwuje się w CRPS – jednym z najbardziej wymagających klinicznie zespołów bólu neuropatycznego [14,16]. Zwiększona aktywność ektopowa w uszkodzonym nerwie podtrzymuje impulsację aferentną do zwoju korzenia grzbietowego (DRG) i rogu grzbietowego rdzenia kręgowego. Powoduje to zjawiska „zwijania”, które generują zmiany na poziomie synaptycznym [14]. W związku z powyższym, u pacjenta pojawia się allodynia, czyli zjawisko percepcji bodźców obojętnych jako bólowych. Niekiedy obserwuje się występowanie allodyni odbicia lustrzanego, która powstaje po stronie przeciwnej do rzeczywistego miejsca urazu / zapalenia, w czym również pośredniczy glej [14].

Proliferacja NMDAR i rola glutaminianu w wytwarzaniu sensytyzacji centralnej i zjawisk „zwijania się” w CRPS stanowi silną podstawę do zastosowania ketaminy do blokowania mechanizmów komórkowych, które inicjują i utrzymują te zmiany.

Sigtermans stosował u 60 pacjentów z CRPS wlew ciągły ketaminy trwający 4,2 dnia w dawce od 5 mg/godz. do 30 mg/godz. zależnie od odpowiedzi klinicznej i występujących działań niepożądanych. (17) Schwartzman podawał ambulatoryjnie ketaminę w dawce 25 mg/godz. przez 4 godz. dziennie, w ciągu 10 dni [18]. Obaj w swoich badaniach wykazali przewagę infuzji ketaminy nad placebo, przy czym Schwartzman zauważył na podstawie swoich dalszych doświadczeń, że 50 mg/godz. (200 mg / 4 godz.) zapewniało znacznie większą ulgę w bólu przez dłuższy okres czasu bez występowania objawów niepożądanych [18].

Kvarnström badał działanie przeciwbólowe ketaminy i lidokainy w grupie pacjentów z bólem neuropatycznym poniżej poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego. U 10 pacjentów w każdej z grup stosował wlew ketaminy 0,4 mg/kg, lidokainy 2,5 mg/kg (-1) lub

sól fizjologiczną jako placebo. Leki podawano w infuzji w ciągu 40 minut. Jedynie ketamina wykazała znaczące działanie przeciwbólowe (redukcja bólu o 50%) [19].

W piśmiennictwie można też znaleźć opis przypadku centralnego neuropatycznego bólu opornego na konwencjonalne terapie, który rozwinął się po krwotoku podpajęczynówkowym. Autorzy zastosowali ketaminę podawaną doustnie – dawkę zwiększono od 50 mg na noc do 50 mg 3 x dziennie, z zastosowaniem premedykacji midazolamem, co pozwoliło na wycofanie się z leczenia opioidami i lekami przeciwdrgawkowymi przy optymalnej kontroli bólu. Trwałe działanie przeciwbólowe występowało przez 9 miesięcy obserwacji [20].

Noppers i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie, w którym dwudziestu czterech pacjentów z fibromialgią losowo przydzielono do grupy otrzymującej 30-minutowy wlew dożylny z S (+) - ketaminą (całkowita dawka 0,5 mg/kg) lub z aktywnym placebo, midazolamem (5 mg). Piętnaście minut po zakończeniu infuzji liczba pacjentów wykazujących zmniejszenie bólu > 50% wynosiła 8 vs. 3. Wraz z upływem czasu korzystny efekt zanikał. Wpływ ketaminy na VAS ściśle korelował ze stężeniem ketaminy w osoczu. Autorzy twierdzą, że krótkotrwały wlew ketaminy jest niewystarczający, aby wywołać długotrwałe działanie przeciwbólowe u pacjentów z fibromialgią [21].

Ketamina stosowana dożylnie w terapii PHN powodowała znaczną ulgę w bólu i zmniejszała alldynię, ale jednocześnie generowała działania niepożądane u wszystkich pacjentów [12].

Uważa się, że ketamina poprzez wiązanie się z aktywowanymi, otwartymi kanałami NMDA hamuje nadpobudliwość neuronalną, przez co zmniejsza wywołaną opioidami przeczulicę bólową. Ma potencjał, aby w ten sposób ułatwić redukcję dawkowania opioidów, co wykazano w wielu badaniach. Jej właściwości sprzyjają także łagodzeniu objawów odstawiennych [22-24].

Zekry wykazał, że 31% obserwowanych pacjentów, u których stosowano ketaminę doustnie było w stanie zaprzestać używania opioidów, podczas gdy w grupie placebo podobny efekt osiągnięto u 6% [24].

Z uwagi na to, że większość dowodów na leczenie bólu neuropatycznego za pomocą infuzji ketaminy pochodzi z opisów przypadków lub serii przypadków nie ma zgody co do optymalnego protokołu dożylnej infuzji ketaminy w leczeniu neuropatycznych stanów bólowych [2].

Bezpośrednie porównania protokołów stosowanych w poszczególnych badaniach w odniesieniu do stopnia ulgi w bólu mogą być niedokładne z powodu różnic w dawkowaniu i czasie stosowania a także braku standaryzacji skali oceny bólu. Większość opisanych protokołów wykorzystuje szybkość infuzji od 0,1 do 0,5 mg/kg/godz.

Stosowanie większych dawek ketaminy zawsze odbywało się w warunkach OIT w celu monitorowania i obserwacji pod kątem wystąpienia ewentualnych działań niepożądanych. Wysokie prędkości infuzji powodowały wydłużenie czasu łagodzenia bólu. Jednak podobny czas trwania uśmierzenia bólu odnotowano przy niższych szybkościach infuzji podawanych przez dłuższy czas w warunkach zarówno szpitalnych jak i ambulatoryjnych. Zalecane dawki ketaminy w zależności od drogi podania podaje tabela I.

Tabela I. Drogi podawania i zalecane dawkowanie ketaminy w leczeniu przeciwbólowym [21]

Table I. Route of administration and recommended dosage of ketamine for the pain treatment [21]

Droga podania	Dawka
Dożylnie	0,15 mg/kg
Domięśniowo	0,5-1 mg/kg
Donosowo	2 × 10-50 mg
Przeziściornie	25 mg ketaminy uwalnianej przez okres 24 godzin
Podskórnice	0,05-0,15 mg/kg
Doodbytniczo	10 mg/kg
Doustnie	0,5 mg/kg dwa razy dziennie lub w pojedynczej dawce 2 mg/kg

Stosowanie miejscowe ketaminy

W połowie lat dziewięćdziesiątych uznano, że receptory glutaminianowe znajdują się także na zakończeniach nerwów obwodowych i na komórkach sąsiadujących z zakończeniami nerwowymi (keratynocyty, komórki odpornościowe) i mogą przyczyniać się do sygnalizacji bólu. W związku z tym pojawiło się zainteresowanie możliwością stosowania miejscowego antagonistów NMDAR. Po miejscowym zastosowaniu stężenia w tkankach są wyższe niż te po podaniu ogólnoustrojowym i mogą wówczas angażować również mechanizmy o niższym powinowactwie [25].

Za działanie przeciwbólowe ketaminy przy zastosowaniu miejscowym w dużej mierze odpowiada mechanizm przeciwwzapalny. Interakcje ketaminy

Tabela II. Wybrane badania i prace kazuistyczne dotyczące pacjentów z bólem neuropatycznym leczonych ketaminą

Table II. Selected studies and case reports in patients with neuropathic pain who were treated with ketamine

Diagnoza	Autor	Rodzaj badania	Dawka	Droga podania	Rezultat
CIPN	Amin [23]	Kazuistyczne	Wlew iv. 0,2 mg/kg/godz. do 0,4 mg/kg/godz. przez 2 doby. Następnie rozpoczęto 3-dniową rotację od dożyłnej do doustnej ketaminy. Przy wypisie 75 mg co 8 godzin	Dożylna następnie doustna	37% zmniejszenie bólu. zapotrzebowanie na opioidy zmniejszyło się o 61,4%
CIPN	Fallon [31]	Randomizowane	U 214 osób miareczkowano ketaminę lub placebo przez 2 tygodnie do skutecznej dawki. Dawka początkowa wynosiła 40 mg/dzień, a maksymalna dawka 400 mg/dzień. Pacjenci nadal otrzymywali podtrzymującą dawkę przez 16 dni.	Doustna	Ketamina = placebo
CIPN	Slatkin [27]	Kazuistyczne	Ketaminą (20 mg / 5 ml), przepłukiwano jamę ustną przez 1 minutę, a następnie odkrztuszano), stosowano przez tydzień, co 3 godziny w razie bólu	Podanie miejscowe	Redukcja bólu o 75%, redukcja dawki opioidów o 50%
CRPS	Sigtermans [17]	Randomizowane	U 60 pacjentów wlew ciągły iv., trwający 4,2 dnia w dawce od 5 mg/godz. do 30 mg/godz. zależnie od odpowiedzi klinicznej i występujących działań niepożądanych	Dożylna	Ketamina > placebo
CRPS	Schwartzman [18]	Randomizowane	Wlew iv. 25 mg/godz. przez 4 godz. dziennie, w ciągu 10 dni	Dożylna	Ketamina > placebo
SCIP	Kvarnström [19]	Randomizowane	Wlew iv. ketaminy 0,4 mg/kg w ciągu 40 minut	Dożylna	Ketamina > placebo Ketamina > lignocaina
CIPN	Barton [26]	Randomizowane	Żel aplikowany 2 x dz. przez 4 tyg. ketamina 20 mg z amitryptyliną 40 mg i baklofenem 10 mg	Podanie miejscowe	Ketamina/ amitryptylina/ baclofen > placebo
Fibromialgia	Noppers [21]	Randomizowane	U 24 pacjentów wlew iv. 0,5 mg/kg/30 min, aktywne placebo - midazolam 5 mg / 30 min	Dożylna	Ketamina > placebo efekt krótkotrwały, silna korelacja ze stężeniem ketaminy w osoczu

CRPS (complex regional pain syndrome) – zespół wieloobjawowego bólu miejscowego,

CIPN (chemotherapy-induced peripheral neuropathy) – obwodowa polineuropatia indukowana chemioterapią,

SCIP (pain after spinal cord injury) – zespół bólowy po uszkodzeniu rdzenia kręgowego > przewaga = brak wpływu w odniesieniu do placebo

z komórkami odpornościowymi prowadzą do zmniejszenia poziomów mediatorów zapalnych (IL1 beta, IL 6, IL 8, TNF alfa) [25].

Jest to szczególnie istotne w takich jednostkach klinicznych jak wspomniany, trudny w leczeniu, CRPS typu 1, którego mechanizm powstawania obejmuje m.in. zapalenie obwodowe i nadwrażliwość obwodową. Istnieją doniesienia na temat udanego stosowania kombinacji 5% amitryptyliny, 10% ketaminy i 50% dimetylosulfotlenku w leczeniu CRPS [25].

Opisano także próby stosowania miejscowego ketaminy w połączeniu z innymi lekami. W CIPN stosowano z dobrym efektem żel z 20 mg ketaminy, 40 mg amitryptyliny i 10 mg baklofenu [26]. Slatkin i Rhiner opisali znaczącą analgezję w obrębie jamy ustnej i gardła u pacjenta z rakiem jamy ustnej i zapaleniem błony śluzowej wywołanym radioterapią, które leczono ketaminą do płukania jamy ustnej (20 mg / 5 ml, przepłukiwano przez 1 minutę, a następnie odkrztuszano). Przy ciągłym stosowaniu przez tydzień ból był kaźdo-

razowo zmniejszany, a korzyści utrzymywały się przez wiele godzin. Stan pacjenta poprawił się w ciągu kilku miesięcy wraz z dalszym stosowaniem [27].

W erytromelalgii – zaburzeniu charakteryzującym się zaczerwienieniem, podwyższoną temperaturą skóry i bólem kończyn, które ma charakter zarówno bólu naczyniowego, jak i neuropatycznego podawano miejscowo 0,5% ketaminę z 1% amitryptyliną, uzyskując pozytywne efekty w porównaniu z placebo. (25) Późniejsza retrospektywna analiza 36 przypadków erytromelalgii leczonych miejscowo ketaminą z amitryptyliną wykazała, że 75% leczonych miało złagodzenie objawów [25].

Pojawiły się także doniesienia o udanym leczeniu proktodynii ketaminą 0,5% z amitryptyliną 2,5% (11). W retrospektywnej analizie 13 przypadków bólu odbytnicy, narządów płciowych lub krocza 85% pacjentów leczonych w ten sposób zgłosiło złagodzenie objawów [28]. Podobne wyniki uzyskano w retrospektywnej analizie grupy pacjentów odczuwających świąd o charakterze neuropatycznym. 62% badanych odczuwało ulgę przy stosowaniu miejscowym tej kombinacji leków [29].

10% ketamina wraz z 8% lidokainą zapewniała ulgę w bólu w PHN [25].

Brak statystycznej przewagi kremu ketaminowego nad placebo wystąpił w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym przez Mahoneya w celu ustalenia, czy miejscowy krem z 5% ketaminą skutecznie zmniejsza ból w neuropatii cukrzycowej. 17 pacjentów stosowało 1 ml kremu ketaminowego lub kremu placebo przez 1 miesiąc. Ból uległ znacznej redukcji po tym czasie w obu grupach, nie wykazano przewagi ketaminy nad placebo [30].

Działania niepożądane

Występowanie objawów niepożądanych towarzyszących terapii ketaminą nie jest zaskakujące, biorąc pod uwagę obfitość NMDAR, zarówno w ośrodkowym, jak i obwodowym układzie nerwowym. Nie jest możliwe zablokowanie tak szeroko rozpowszechnionego receptora bez uniknięcia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Ketamina ma dobrze udokumentowaną listę potencjalnych skutków ubocznych (Tabela III), które obserwuje się przy dawkach znieczulających (0,5-3,0 mg/kg dożylnie) oraz w sytuacjach naduży-

wania. Częste działania niepożądane, wynikające z wpływu na OUN, obejmują:

- uczucie odurzenia,
- zawrotów głowy,
- niewyraźne widzenie,
- suchość w ustach, nudności i wymioty.

Ketamina oddziałuje także na układ sercowo-naczyniowy. Opisano bezpośredni negatywny efekt inotropowy i pośredni efekt stymulujący układ sercowo-naczyniowy. Stymulacja wynika z aktywacji układu współczulnego i jest związana z układowym uwalnianiem katecholamin, hamowaniem nerwu błędnego, hamowaniem wychwytu noradrenaliny w nerwach obwodowych i tkankach nieneuronalnych, takich jak mięsień sercowy, a także uwalnianiem noradrenaliny ze zwojów współczulnych. Stymulacja sercowo-naczyniowa występuje już po wlewie małej dawki ketaminy i charakteryzuje się częstoskurczem, nadciśnieniem układowym i płucnym oraz wzrostem rzutu serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy [21].

W pojedynczych doniesieniach zaobserwowano podczas stosowania wlewów występowanie objawów ze strony dróg moczowych takich jak: nagłe nietrzymanie moczu, bolesne oddawanie moczu, krwimocz. U osób leczonych ketaminą rozpoznawane jest wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego, nazywane „zespołem pęcherza ketaminowego”. Najnowsze dowody łączą ketaminę z bezpośrednią toksycznością wobec urotelium [32].

W przypadkach przewlekłego nadużywania ketaminy może wystąpić hepatotoksyczność i cholangiopatia. Opisywano również pojedyncze przypadki wzrostu poziomów enzymów wątrobowych w subanestetycznych wlewach ketaminy w leczeniu CRPS, gdzie powtarzane narażenie powodowało szybsze zaburzenia niż przy początkowym narażeniu. Co istotne, wszystkie nieprawidłowości ustąpiły po wyłączeniu wlewu ketaminy. Przyczyna hepatotoksyczności wywołanej ketaminą nie jest dobrze poznana. Niektórzy sugerują, że ketamina może powodować bezpośrednie rozluźnienie mięśni gładkich dróg żółciowych lub skurcz zwieracza Oddiego [33].

Pojawiły się również doniesienia wykazujące, że długotrwałe, częste infuzje ketaminy u pacjentów z CRPS są związane z zaburzeniami funkcji poznawczych i wykonawczych [33].

W badaniu Zerky działania niepożądane występowały dość często, ale ich nasilenie było łagodne. 46% pacjentów odczuwało zawroty głowy, 25% zmęczenie

Tabela III. Działania niepożądane ketaminy [21]

Table III. Side effects of ketamine [21]

Negatywne działania	Objawy
Związane z działaniem na OUN	zawroty głowy, niewyraźne widzenie, nudności/wymioty, dysfajza, oczopląs, koszmary senne lub żywe sny, zaburzenia funkcji motorycznych i deficyty pamięci, halucynacje
Związane z działaniem na układ sercowo-naczyniowy	depresja mięśnia sercowego, częstoskurcz, nadciśnienie układowe i płucne, wzrost rzutu serca i zużycia tlenu przez mięsień sercowy
Inne	hepatotoksyczność, toksyczność wobec urotelium – „pęcherz ketaminowy”

i sedację, 12% bóle głowy, 12% halucynacje i 8% żywe sny. Można im było jednak łatwo zaradzić, zmniejszając szybkość wlewu ketaminy [24]. Większość działań niepożądanych może być także kontrolowana przez podanie benzodiazepiny. Schwenk i wsp. 15 stwierdzili, że ponad 95% działań niepożądanych ustępuje krótko po zaprzestaniu infuzji ketaminy [22].

Należy zauważyć, że z mniejszą ilością objawów niepożądanych, zwłaszcza zjawisk psychomimetycznych wiąże się stosowanie izomeru S ketaminy. Ma on również silniejsze działanie przeciwbólowe [32].

Sugerowano także, że mniej skutków ubocznych powoduje doustne podawanie ketaminy, być może z powodu niższych poziomów w osoczu, lepszego profilu działań niepożądanych norketaminy lub zmniejszonego efektu szczytowego [12].

Brak ogólnoustrojowych działań niepożądanych występuje przy stosowaniu miejscowym. Badano poziomy ketaminy i norketaminy w osoczu po podaniu miejscowym (próbki krwi pobierano 1 godzinę po podaniu) i nie stwierdzono wykrywalnych poziomów w osoczu (limit 0,5-0,7 ng/ml) [25].

Podsumowanie

Ból neuropatyczny dezorganizuje życie pacjentów i niejednokrotnie stanowi wyzwanie dla klinicysty. Wobec braku ustalonych standardów większość chorych leczona jest indywidualnie, często w oparciu o przekonanie o tak zwanej „dobrej praktyce”, oparte jedynie na pojedynczych doniesieniach. Brak sprawdzonych metod terapeutycznych zmusza lekarza do myślenia o niekonwencjonalnych rozwiązaniach. W sytuacjach, w których zawiodły standardowe leki przeciwbólowe, ketamina wydaje się być rozsądną opcją „trzeciej linii”. Wysoki odsetek odpowiedzi w opisywanych przypadkach pacjentów z bólem trudnym do leczenia powinien zachęcać do dalszych badań klinicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Agata Hanych

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
oraz Leczenia Bólu

ZOZ Ropczyce

ul. Wyspiańskiego 14; 39-120 Sędziszów Małopolski

☎ (+48 17) 222 67 56

✉ agatahanych@o2.pl

Piśmiennictwo/References

1. Ryshkovska N, Bohuta K, Kruta A. Some methodological approaches to the complex diagnosis of mental and behavioral disorders in patients with chronic pain. *Psychiatry*. 2016;13(4):198-202.
2. Maher P, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *A&A*. 2017;124(2):661-74.
3. Kocot-Kępska M., Dobrogowski J. Rodzaje bólu. *Neurol zniecz region terapia bólu*. 2011;239-53.
4. Hitchcock SA, Meyer HP, Gwyther E. Neuropathic Pain in AIDS Patients Prior to Antiretroviral Therapy. *S Afr Med J*. 2008;98(11):889-92.
5. Żylicz Z. Ból neuropatyczny – nowe mechanizmy działania starych leków. *Varia Medica*. 2019;3(4):273-8.
6. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.
7. Niesters M, Martini Ch, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-67.
8. Ezquerra-Romano I, Lawn W, Krupitsky E, Morgan CJA. Ketamine for the Treatment of Addiction: Evidence and potential mechanisms. *Neuropharmacology*. 2018;142:72-82.
9. Kotlińska-Lemieszek A, Łuczak J, Bączyk E. Use of ketamine in the treatment cancer pain. *Adv Palliat Med*. 2003;2(1):61-70.
10. Bell DJ. In Vogue: Ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *A&A*. 2017;124(4):1237-43.
11. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, et al. Ketamine and ketamine metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):621-60.
12. Hocking G., Cousins M.J. Ketamine in chronic pain management: An evidence-based review. *A&A*. 2003;97(6):1730-9.
13. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(9):1059-77.
14. Sunder RA, Toshniwal G, Dureja GP. Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2008;3:22.
15. Kosharsky B, Almonte W, Shaparin N, Pappagallo M, Smith HS. Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician*. 2013;16:231-49.
16. Mei XP, Wang W, Wang W, Zhu C, Chen L, Zhang T, et al. Combining ketamine with astrocytic inhibitor as a potential analgesic strategy for neuropathic pain ketamine, astrocytic inhibitor and pain. *Mol Pain*. 2010;6(6):50.
17. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with complex regional pain syndrome type I. *Pain*. 2009;145:304-11.
18. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous - ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: A double-blind placebo controlled study. *Pain*. 2009;147:107-15.
19. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(4):498-506.
20. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*. 2001;92(1):311-3.
21. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011;15(9):942-9.
22. Strickler EM, Schwenk ES, Cohen MJ, Viscusi ER. Use of ketamine in a multimodal analgesia setting for rapid opioid tapering in a profoundly opioid-tolerant patient: A case report. *A&A Practice*. 2018;10(7):179-81.
23. Amin P, Roeland E, Atayee R. Case report: efficacy and tolerability of ketamine in opioid-refractory cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014; 8(3):233-42.
24. Zekry O, Gibson SB, Aggarwal A. Subanesthetic, subcutaneous ketamine infusion therapy in the treatment of chronic nonmalignant pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016; 0(2): 91-8.
25. Sawynok J. Topical and peripheral ketamine as an analgesic. *A&A* 2014;119(1):170-8.
26. Barton DL, Wos E, Qin R, Mattar B, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Supp Care Cancer*. 2011;19(6):833-41.
27. Slatkin NE, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain Med*. 2003; 4:298-300
28. Corrigan A., Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;27(13):3051-67.
29. Lehman JS, Sciallis GF. Effective use of topical amitriptyline hydrochloride 2.5% and ketamine hydrochloride 0.5% for analgesia in refractory proctodynia. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:887-9.
30. Mahoney JM, Vardaxis V, Moore JL, Hall AM, Haffner KE, Peterson MC. Topical ketamine cream in the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled, double-blind initial study. *A&A*. 2012;102(3): 178-83.
31. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J, et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):870-2.
32. Vickers BA, Lee W, Hunsberger J. A case report: subanesthetic ketamine infusion for treatment of cancer-related pain produces urinary urge incontinence. *A&A Practice*. 2017;8(9):219-21.
33. Hewitt NA, Cox P. Recurrent subanesthetic ketamine infusions for complex regional pain syndrome leading to biliary dilation, jaundice, and cholangitis: A Case Report. *A&A Practice*. 2018;10(7):168-70.