

# Ketamiinin käyttö kivunhoidossa ja PCA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Venla Soini  
Turun Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

# Ketamiinin käyttö kivunhoidossa ja PCA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Venla Soini

Anestesiologia ja tehohoito

Turun Yliopisto, Lääketieteellinen tiedekunta

Syksy 2020

Ohjaajat: Marko Peltokorpi ja Teijo Saari, Anestesiologia ja tehohoito

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

## Sisällysluettelo

<b>Johdanto</b>	3
<b>Ketamiinin farmakologiaa</b>	4
<b>Farmakokinetiikka</b>	5
<b>Fysiologiset vaikutukset</b>	6
<b>Ketamiinin kliininen käyttö</b>	7
<b>Haittavaikutusprofiili</b>	9
<b>Vasta-aiheet</b>	10
<b>PCA</b>	11
<b>Yhteenveto</b>	11
<b>Lähteet</b>	13

## Johdanto

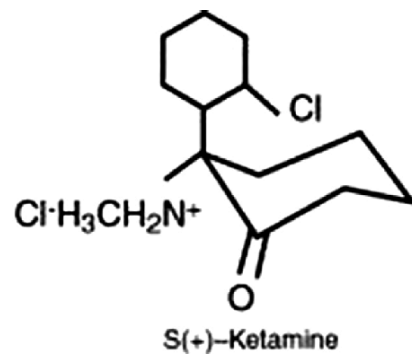
Ketamiini on monipuolinen lääkeaine, joka on alun perin kehitetty vuonna 1970 korvaamaan fensyklidiini, jonka ongelmana olivat voimakkaat hallusinogeeniset sivuvaikutukset. Ketamiinia on historiallisesti käytetty anesteettina taistelukentillä, eläinlääketieteessä sekä yhteistyökyvyttömiä lasten hoitotoimenpiteissä. Sen käyttö puhtaasti anesteettina on kuitenkin varsin ongelmallista dissosiativisten ominaisuuksien vuoksi.<sup>1</sup> Sen sijaan analgeettinen teho tulee esille jo subanesteettisilla annoksilla, mikä tekee ketamiinista mielenkiintoisen lisän multimodaalisen analgesian toteuttamisessa. Kivunhoidossa on perinteisesti käytetty opioideja, joilla on kuitenkin runsaasti haittavaikutuksia. Kivunhoidon näkökulmasta ongelmallista on opioidien aiheuttama toleranssi, addiktiomahdollisuudet sekä merkittävät fysiologiset haittavaikutukset, esimerkiksi ummetus. Lisäksi etenkin runsaaseen tai nopeasti lisääntyneeseen opioidien käyttöön voi paradoksaalisesti liittyä opioidien aiheuttamaa hyperalgesiaa, mikä nostaa jälleen analgesian vaatimuksia. Ketamiinin mahdollisuuksia analgesiassa on tutkittu monelta näkökannalta, ja etenkin leikkauskivun hoidossa ketamiini on osoittautunut mielekkääksi vaihtoehdoksi.

Osana LL-tutkinnon syventäviä opintoja olen osallistunut kliinisen lääketutkimuksen ”Itseannosteltavan S-ketamiinin ja oksikodonin annosvastetutkimus ortopedisillä selän luudutusleikkauspotilailla” toteutukseen. Tutkimus on randomisoitu, plasebo-kontrolloitu ja kaksoissokkoutettu kliininen lääketutkimus, jonka tavoitteena on ollut selvittää postoperatiiviseen kivunhoitoon parhaiten soveltuvaa ketamiinin annosta. Tutkimuksessa kivunhoito toteutettiin käytännössä ”Patient Controlled Analgesia” eli PCA-laitteella, ja analgesiassa ketamiinin rinnalla käytettiin oksikodonia. Tutkimusryhmiä oli neljä. Yksi ryhmä sai sokkoutetusti pelkkää oksikodonia, muut kolme ryhmää sekä oksikodonia että S-ketamiinia kolmella eri annoksella. Yhteensä 100 potilaan tilaa seurattiin tiiviisti 72 tunnin ajan vitaaliparametrien, kivun kokemuksen sekä sivu- ja haittavaikutusten ja muiden ilmaantuneiden tuntemusten osalta. Lisäksi mitattiin S-ketamiinin plasmapitoisuuksia valtimoverinäyttein sekä analysointiin PCA-laitteen kautta kivunhoidon tarvetta seuranta-aikana. Tuloksia julkaistaneen vuoden 2020 aikana.

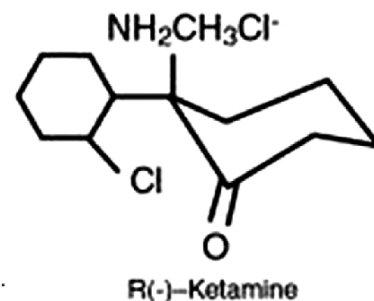
Tutkimukseen osallistumisen lisäksi olen syventävien opintojeni kirjallisena työnä koostanut tämän yhteenvedon ketamiinista, sen käytöstä analgesiassa ja itsesäännösteltävän kipulääkeannostelun taustoista.

## Ketamiinin farmakologiaa

Ketamiini, eli 2-(2-klorofenyli)-2(metyyliamino)-sykloheksanoni, on vesi- ja rasvaliukoinen yhdiste, ja kemiallisesti se on fensyklidiinin johdannainen. Ketamiini on kahden optisen enantiomeerin (kuva 1.<sup>2</sup>), S(+)- ja R(-) -ketamiinin raseeminen seos, mistä S-enantiomeeri on todettu keskimäärin kahdesta neljään kertaa tehokkaammaksi kipulääkkeeksi kuin R-enantiomeeri<sup>3</sup>. Ketamiinin pääasiallinen vaikutusmekanismi on N-Metyyli-D-Aspartaatti (NMDA) -reseptorien kilpailematon antagonismi aivojen ja selkäytimen alueella, ja tämä vaikutus on annosriippuvainen. NMDA-reseptorit ovat eksitoivia ionotrooppisia glutamaattireseptoreja, minkä aktivaatiossa soluun virtaa ioneja, kuten Ca<sup>2+</sup> ja Na<sup>+</sup>.<sup>4</sup> NMDA-reseptorin luonnollinen ligandi on glutamaatti, ja aktivoituessaan NMDA- reseptori johtaa Ca<sup>2+</sup>/kalmoduliini välitteiseen typpioksidisyntaasin aktivaatioon, millä on vaikutusta kipuaistimukseen. Kudosvauriotilanteessa glutamaattia vapautuu selkäytimen takasarvesta, mikä aktivoi NMDA-reseptorin. Tämä vahvistaa pro-inflammatorisia sytokiineja ilmentävien geenien luentaa<sup>5</sup>. Ketamiini sitoutuu postsynaptisten kanavien fensyklidiinialueelle ja vähentää ionikanavien aukioloaikaa ja intervallia allosteerisilla mekanismeilla sekä sitoutuu suljettuihin kanaviin. Pienemmillä konsentraatioilla ketamiinin on todettu tukkivan sulkeutuneita ionikanavia, mutta pitoisuuden kasvaessa havaitaan vaikutus myös avoimiin kanaviin. Tällä on kliinisesti merkitystä, sillä ketamiinin annosta muuttamalla voidaan näin ollen saada aikaan erilaisia kliinisiä vasteita.<sup>6</sup>



Kuva 1.



NMDA-reseptorisalpauksen lisäksi ketamiinilla on todettu olevan vaikutuksia myös muiden mekanismien välityksellä. Ketamiinin analgeettisesta tehosta osa selittyy  $\mu$ -,  $\delta$ -, ja  $\kappa$ -opioidireseptoreiden agonismilla. S-ketamiinin affiniteetti opioidireseptoreihin on 2–3 kertaa R-ketamiinia korkeampi. Naloksonilla ei ole havaittu olevan vaikutusta ketamiiniin analgesiatehoon, joten ketamiinin opioidireseptorivaikutuksella ei liene merkitystä kliinisillä käyttöannoksilla.<sup>1</sup>

Ketamiinin on todettu aiheuttavan epäsuorasti sympatomimeettisiä vaikutuksia. Ketamiinin vaikutusta monoamiinitransporttereihin on tutkittu useissa tutkimuksissa, sillä sitoutuminen

dopamiinireseptoreihin voisi selittää sen psykotomimeettisiä ominaisuuksia. Tulokset ovat kuitenkin jokseenkin ristiriitaisia.<sup>7,8</sup> Ketamiini (etenkin S-isomeeri) inhiboi katekoliamiinien soluunottoa, mikä aiheuttaa hyperadrenergisen tilan, ja noradrenaliinin pitoisuudet verenkierrossa nousevat. Tämän on ajateltu voivan selittää psykotomimeettisiä ja sympatomimeettisiä vaikutuksia. Ketamiini on myös asetyylikoliinin nikotiinireseptorien kilpailematon antagonist. Lisäksi ketamiini inhiboi signalointia M1-muskariinireseptorien kautta, mikä voisi selittää sen antikolinergisiä sentraalisia (muisti ja tietoisuus) sekä perifeerisiä (bronkodilataatio, mydriaasi) kliinisiä vaikutuksia.

Ketamiinilla on heikkoja paikallispuudutteen kaltaisia sensorisia ja motorisia vaikutuksia, jotka välittyvät jänniteriippuvaisten Na-kanavien kautta, mutta korkea bioavailabiliteetti ja etenkin erittäin voimakkaat annosvasteiset psykomimeettiset haittavaikutukset estävät ketamiinin puudutekäytön. Sydänlihaksessa ja muissa lihaksissa ketamiini vaikuttaa Ca<sup>2+</sup>:n sisäänvirtaukseen estämällä L-tyypin Ca<sup>2+</sup>-kanavia. Tämä selittää vasodilataatiota, bronkodilataatiota ja suoran negatiivisen inotrooppisen vaikutuksen<sup>9</sup>, joka kuitenkin peittyy epäsuoran sympaattisen aktiivisuuden aiheuttamien vaikutusten alle.

Muista anesteeteista poiketen ketamiinilla ei ole todettu kliinisesti merkittäväillä subanesteettisilla annoksilla olevan vaikutusta GABA-A-reseptoreihin, joten tällä yleisellä vaikutusmekanismilla ei ole merkitystä ketamiinin analgeettisiin ominaisuuksiin.<sup>1</sup> Ketamiinilla saattaa olla myös anti-inflammatorisia vaikutuksia, sillä se laskee sytokiiniinien TNF- $\alpha$ , IL-6 ja IL-8 tasoja, ja myös vähentää NF- $\kappa$ B:n (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ilmentymistä, millä on merkitystä immuunivasteen säätelyssä<sup>10</sup>.

## Farmakokinetiikka

Ketamiinin biologinen hyötyosuus suun kautta otettuna on varsin vaatimaton, keskimäärin 24 % (17– 27 %),<sup>11</sup> sillä maksan ja suoliston ensikierron metabolia heikentää tehoa. Yleisimmin ketamiini annostellaan suonensisäisesti, mutta teoriassa se voidaan annostella montaa muutakin reittiä käyttämällä: subkutaanisesti, epiduraalisesti, rektaalisesti, kenttäolosuhteissa lihaksensisäisesti tai intranasaalisesti.<sup>6</sup> Suonensisäisesti annosteltaessa ensimmäiset vaikutukset ilmenevät sekunneissa tai minuuteissa, muilla tavoin annosteltuna hitaammin. Ketamiini jakautuu nopeasti uudelleen inaktiiviseen kudokseen, ja siten anestesiavaikutus häviää nopeasti:  $\alpha$ -puoliintumisaika on molemmilla isomeereillä vain joitakin minuutteja,  $\beta$ -puoliintumisaika joitakin tunteja.

Ketamiinin metabolia norketamiiniksi tapahtuu pääosassa maksan oksidaatiolla ja N-demetylaatiolla. Norketamiiniksi, 4-hydroksi-ketamiiniksi ja 6-hydroksiketamiiniksi metabolia tapahtuu sytokromi P450 entsyymien kautta, tässä pääasiallisena vaikuttajana ovat CYP3A- ja CYP2B6-entsyymit. Metaboliitti norketamiini on myös biologisesti aktiivinen, mutta vaikutukseltaan heikompi kuin kanta-aine. Metaboliitit eritetään sappeen ja virtsaan glukuronidaation jälkeen. Oksidatiivisen metabolian vuoksi ketamiini on altis interaktioille muiden lääkeaineiden kanssa etenkin oraalisesti käytettäessä. S-ketamiinin systeeminen puhdistuma on merkittävästi suurempi kuin raseemisen seoksen, mikä viittaa siihen, että R-isomeerin läsnäolo vähentää S-ketamiinin puhdistumaa.<sup>1</sup>

## Fysiologiset vaikutukset

Ketamiinin anestesiavaikutusta kuvataan dissosiativiseksi. Fysiologisesti vaikutus perustuu talamokortikaalisten alueiden vähentyneeseen aktivaatioon ja toisaalta limbisen systeemin ja hippocampuksen toiminnan tehostumiseen.<sup>12</sup> Muutokset potilaan tarkkaavaisuudessa ja havainnointikyvyssä ovat merkittäviä, tila on hypnoottinen ja amnestinen ja aiheuttaa vahvan analgesian. Tämä erottaa ketamiinin fysiologisen vaikutusprofiilin muista parenteraalisista anesteeteista. Mikäli aivojen komplianssi on huono, ketamiini voi teoriassa nostaa kallonsisäistä painetta kallonsisäisten alueiden verenkyyden lisääntymisen myötä spontaanisti hengittävillä potilailla.<sup>13</sup> Sama ilmiö voi tapahtua potilailla, joilla on etukäteen kohonnut kallonsisäinen paine. Anestesian yhteydessä kontrolloidussa ventilaatiossa kallonsisäinen paine ei kuitenkaan nouse ilman muita tekijöitä.<sup>14</sup> Taustalla lienee ainakin sentraalisen verenpaineen nousu, hypoventilaation aiheuttama hyperkapnia ja samanaikaisesti noussut aivojen tilavuus.<sup>9</sup>

Ketamiinilla on in vitro eristetyssä sydämessä vasodilatoiva, sykettä ja johtumisnopeutta laskeva ja negatiivinen inotrooppinen vaikutus<sup>9</sup>, joka peittyy kuitenkin epäsuoran sympatomimeettisen aktiivisuuden alle. Ketamiinin sykettä nostava, positiivinen kronotrooppinen vaikutus nostaa sydämen minuuttivirtausta, ellei potilaalla ole esim. merkittäviä läppäahtaumia tai -vuotoja. R-isomeeri on merkittävästi voimakkaammin kardiodepressiivinen kuin S-isomeeri, jolla on pienillä annoksilla jopa positiivista inotrooppista vaikutusta.<sup>9</sup> Ketamiini nostaa usein elimistössä anesteettisilla annoksilla verenpainetta, sykettä ja minuuttitilavuutta, sillä ketamiini vapauttaa noradrenaliinia, dopamiinia ja serotoniinia verenkiertoon noradrenergisia neuroneita stimuloimalla.<sup>1</sup> Olennaista tässä lienee sekä sentraalisen että perifeerisen katekoliiniamiinien takaisinoton inhibiitio. Ketamiini onkin käytännöllinen vaihtoehto potilailla, joilla on taipumuksia anestesian

aikaiseen hypotensioon tai jotka ovat hemodynaamisesti epästabiileja. Ketamiini ei aiheuta rytmihäiriöitä, mutta saattaa lisätä hapenkulutusta sydänlihaksessa, joten ketamiini ei ole ideaali potilaille, joilla on suuri riski sydänlihaskemialle. Toisaalta ketamiinin on todettu eristetyssä sydämessä lisäävän sepelvaltimoperfuusiota ja hapentarjontaa sepelvaltimoissa, joten tällöin noussut sydämen syke ja supistuvuus ja tätä kautta lisääntynyt hapenkulutus ei aiheuta sepelvaltimovirtauksen laskua.<sup>9</sup> In-vitro tutkimuksissa ketamiini vähentää vaurioituneissa sydänlihassoluissa supistuvuutta ja pienentää  $\beta$ -adrenergisen stimulaation vaikutusta annosvasteisesti.<sup>1</sup> Toisaalta ketamiinin ei ole todettu vaikuttavan sydänentsyymien eritystä lisäävästi edes sydänleikkaukseen tulevilla potilailla<sup>15</sup>, joten ketamiini lienee teoreettisesti turvallinen myös sydänpotilailla, jos sykkeen noususta sinällään ei ole haittaa. On kuitenkin otettava huomioon, että veri virtaa sepelvaltimoissa diastolen aikana, mitä nopeutunut syketaajuus lyhentää. Toisaalta merkittävässä aortta- tai mitraaliläppävuodoissa korkea syketaajuus voi olla sydämen minuuttivirtauksen kannalta eduksi.

Ketamiini aiheuttaa L-tyypin  $Ca^{2+}$ -kanavien välityksellä merkittävän vasodilataation keuhkovaltimopuustossa. Hengitysteissä ketamiini ei aiheuta<sup>16</sup>, tai aiheuttaa vain vähän hengityslamaa, joka on kuitenkin huomattavasti vähäisempää kuin muilla parenteraalisilla anesteeteilla aiheutuva hengityksen lamaantuminen<sup>17</sup>. Ketamiini relaxoi henkitorven sileää lihasta L-tyypin  $Ca^{2+}$ -kanavien kautta asetyylikoliinin indusoimaan bronkodilataatioon vaikuttamalla, sekä vähentämällä endoteliini-1:n aiheuttamaa sileän lihaksen supistumista. Ketamiini pystyy myös lisäämään adrenaliinin dilataatiovaikutuksia. Keuhkoputkien supistuvuus vähenee lisäksi vagushermoon kohdistuvien antagonististen vaikutusten vuoksi. Toisin kuin muilla anesteeteilla, tutkimuksissa on havaittu vain pieni nielurefleksien heikkeneminen, mikä ei ole asentoriippuvaista.<sup>9</sup> Laryngospasmi listataan usein mahdolliseksi haittavaikutukseksi, mutta sen ilmeneminen ketamiinin käytön yhteydessä on todettu olevan lähes 100 kertaa harvinaisempaa kuin muilla anesteeteilla.<sup>18</sup>

## **Ketamiinin kliininen käyttö**

Ketamiinin analgeettiset vaikutukset välittyvät pääasiassa aiemmin kuvatun NMDA-reseptorivaikutuksen kautta. NMDA-reseptorit ovat osana kivun transmissiota ja modulaatiota. Tällä on vaikutusta etenkin opioidien käytön yhteydessä ilmeneviin ongelmallisiin mekanismeihin, kuten sentraalisen sensitaatioon, hyperalgesiaan, neurokiniineihin ja "wind-up" ilmiöön. Tämä johtuu siitä, että kroonisessa kivussa NMDA-reseptorit lisäävät selkäytimen kipua välittävien C-säikeiden aktiivisuutta. Näiden



inhibitoristen ja eksitatoristen mekanismien estäminen vähentää opioiditoleranssia ja kivun herkistymisen ilmaantumista.<sup>6</sup>

Ketamiinin vaikutusta postoperatiiviseen kipuun on tutkittu onnistunein tuloksin useissa erilaisia leikkaustyyppjä käsitellessä tutkimuksissa. Perioperatiivisesti on onnistuttu toteuttamaan leikkauksia pienemmillä opioidimäärillä<sup>19</sup>, tai jopa ilman opioideja multimodaalista analgesiaa hyödyntämällä. Intraoperatiivisesti annettu ketamiini vaikuttaa pienentävän myös postoperatiivisen opioidin tarvetta, ja kivun voimakkuus on numeerisesti mitatuilla (NRS/VAS) asteikoilla alhaisempi<sup>19</sup>. Ketamiini on analgesiakäytössä parhaimmillaan postoperatiivisessa kivunhoidossa.<sup>20</sup> Postoperatiivisesti ensimmäisen 24 tunnin aikana suonensisäisesti annosteltu ketamiini vähentää myöhempää opioidien tarvetta ja pahoinvointia sekä oksentelua<sup>6</sup>. Vaikutus ovat tehokkain runsaasti kipua aiheuttavien leikkausten jälkeen. Tällaisia ovat esimerkiksi useat ortopediset, torakaaliset ja vatsaonteloon kohdistuvat leikkaukset. Toisaalta pään ja kaulan alueen leikkauksissa, kuten tonsillektomioissa vaikutukset ovat olleet vaatimattomia.<sup>21</sup> Leikkausaluetta olennaisempaa lienee kivun voimakkuus; ketamiinin teho korostuu, kun kipu on voimakkaampaa. Annostelu postoperatiivisessa kivunhoidossa vaikuttaa olevan tehokasta millä tahansa suonensisäisellä menetelmällä: boluksina, infuusiona, tai PCA-laitteella. Analgeettisilla annoksilla ketamiinilla ei ole havaittu merkittäviä komplikaatioita.<sup>22</sup> Dysforisia vaikutuksia on havaittu merkittävästi vähemmän kuin anestesiakäytössä, ja niitä voidaan entisestään vähentää kombinoimalla hoitoon bentsodiatsepiineja. Postoperatiivisella ketamiinilla oli kipua vähentävää vaikutusta myös leikkauksen jälkeiseen kipuun ainakin 6 viikon seurantajakson aikana<sup>23</sup>. Tutkimuksissa on saatu positiivisia tuloksia post-operatiivisen ketamiinin vaikutuksista jopa 6 kuukauden jälkeen leikkauksesta<sup>13</sup>.

Kroonisen kivun hoidossa, esimerkiksi syöpäpotilailla, fibromyalgiassa tai monimuotoisissa alueellisissa kipuoireyhtymissä ketamiini on vaihtoehto potilaille, joilla muut analgeetit, kuten opioidit, antidepressantit ja antikonvulsantit ovat riittämättömiä. Kroonisen kivun taustalla kirurgisten toimenpiteiden jälkeen on usein iatrogeeninen hermovaurio, ja aiemmin kuvatun sentraalisen sensitisoinnin mekanismeja estämällä ketamiini voisi vähentää kroonista kipua. Tehohoidossa ketamiini on mielekäs analgeetti, sillä se ei vaikuta suolen toimintaan, eikä lamaa hengitystä tai verenkiertoa. Ketamiini on suhteellisen turvallinen vaihtoehto kipulääkkeeksi myös niissä terveydenhuollon tilanteissa, joissa teknologiaa on käytössä vähän tai tilanne on akuutti, kunhan psykomimeettiset haittavaikutukset hoidetaan tarvittaessa gabaergisella anesteetilla tai sedatiivilla.<sup>17</sup>

Ketamiini soveltuu hyvin myös muihin lääkkeisiin reagoimattoman depression hoitoon. Nykyisten depressiolääkkeiden teho on rajallinen, ja niiden käyttöä haittaa hidas vaikutuksen alkaminen. Ketamiinin kerta-annoksella on onnistuttu saamaan välitön<sup>17</sup>, jopa 1 viikon pituinen hoitovaste hankalahoitaiseen masennukseen. Ketamiinin antidepressiivinen vaikutusmekanismiin on ajateltu perustuvan NMDA-reseptorien ja GABA-ergisten interneuronien estoon sekä synapsin ulkopuoleisten NMDA-reseptoreiden inhibitioon. Lisääntyvissä määrin on kuitenkin havaittu taustalla myös muita vaikutusta täydentäviä mekanismeja. Nämä eivät ole täysin selvillä, mutta todennäköisesti eri mekanismit täydentävät toisiaan. Ketamiinin metaboliitilla 2R6R-HNK:n on ajateltu olevan merkitystä antidepressiivisissä vaikutuksissa<sup>24</sup>. Lisäksi AMPA-reseptorien ja rapamysiinin signaalintiketjun aktivoitumisen, synaptogeneesin prefrontaalikorteksilla ja glykogeeni-syntaasi-kinaasin GSK-3:n inaktivoitumisen on ajateltu liittyvän vaikutuksiin.<sup>1</sup> Toisaalta ketamiinia voidaan käyttää anesteettina elektrokonvulsivisessa terapiassa (ECT), jolloin sen antidepressiiviset vaikutukset synergisoituvat sähköterapian kanssa.

Viitteitä tehosta lääkeresistentissä status epilepticus -tilanteessa on myös havaittu. Pitkittyneiden kohtausten yhteydessä GABA-reseptorien määrän ja aktiivisuuden on todettu vähenevän, jolloin ensilinjan lääkkeet (bentsodiatsepiinit) ovat teoreettisesti tehottomia. Samanaikaisesti on havaittu NMDA-reseptorien lisääntymistä, mikä selittäisi ketamiinin mahdollista tehoa tilanteessa.<sup>25</sup> Ketamiini on esimerkiksi Tyksin teho-osastolla rutiininomaisessa käytössä status epilepticus -tilanteissa, joissa tavanomaiset antiepileptit ja propofoli eivät riitä lopettamaan status epilepticusta.

Eläinmalleissa ketamiinilla on havaittu olevan neuroprotektiivisiä vaikutuksia annosteltuna ennen hermosoluvaurioita, hermosoluvaurion aikana tai tämän jälkeen. NMDA-reseptorin esto on keskeinen tekijä tämän vaikutuksen taustalla, sillä NMDA-reseptori käynnistää tapahtumaketjun, joka lopulta johtaa solukuolemaan. Tämä on kuitenkin saavutettu toistaiseksi vain eläinmalleissa, joten lisää tutkimuksia tämän vaikutuksen osalta tarvitaan.<sup>1,9</sup>

## Haittavaikutusprofiili

Ketamiinin haittavaikutusprofiili eroaa merkittäväällä tavalla monista muista anesteeteista ja euforisoivista analgeeteista. Ketamiinin annosvasteisesta luonteesta johtuen suurin osa haittavaikutuksista ilmaantuu nimenomaan suuremmilla anesteettisilla annoksilla, joten on huomioitava, että pienemmillä analgeettisilla annoksilla haittavaikutukset ovat huomattavasti vähäisempiä.

Merkittävin selvästi erottuva haitta on ketamiinin indusoima kataleptinen tila, kohonnut lihastonius ja tahattomat liikkeet, joihin liittyy nystagmista, pupillojen laajentumista, kyynelehtimistä, sekä syljen erityksen lisääntymistä. Lisäksi potilaat ovat muistamattomia.

Akuutti delirium, hallusinaatiot, aidontuntuiset tai painajaismaiset unet ja deluusiot ovat yleisesti ilmeneviä haittavaikutuksia. Agitaatiota sekä visuaalisia ja auditiivisia häiriöitä on myös kuvattu tutkimuksissa. Nämä voivat johtaa merkittävään potilastytymättömyyteen ja näin ollen hankaloittaa postoperatiivista kivunhoitoa. Psykotomimeettisiä reaktioita voivat olla myös ahdistuneisuus, rintakipu, palpitaatiot, takauimat, psykoosi, sekavuus ja paranoia. Nämä ovat annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Bentsodiatsepiineilla, yleisanesteeteilla tai alfa-2-agonisteilla, kuten deksmedetomidinilla, on mahdollista vähentää akuutin deliriumin ilmaantumista.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat korostuneet refleksit, lihasten hypertoonisuus, dystonia, kloonisuus, pahoinvointi ja ihottuma. Suurilla annoksilla ja pidentyneessä käytössä on havaittu myös virtsatieaurioita<sup>26</sup> kuten interstitiellejä kystiittejä, ja maksatoksisuus on otettava huomioon etenkin pidempiaikaisessa käytössä.<sup>27</sup> Mainintoja neurotoksisuudesta esiintyy usein ketamiinin yhteydessä, mutta tätä ei ole varmistettu kliinisissä tutkimuksissa.<sup>9</sup>

Ketamiinia on pitkään käytetty huumausaineena sen keskushermostovaikutusten vuoksi. Käyttäjät ovat tyypillisesti kommunikointimattomia, kuin unenkaltaisessa tilassa. Lisäksi yleisesti havaitaan vähentyneitä tietoisuutta ympäristöstä, sedaatiota, haavoittuvuuden tunnetta, lisääntyneitä häiriintyvyyttä ja disorientaatiota. Tilaan voi liittyä myös hallusinaatioita, kehosta irtautumista tai käsitte muutoksia koskien henkilöä itseään, aikaa, ääniä tai ympäristöä. Pidempiaikaisessa käytössä on huomattu aivojen atrofiaa, ja jo satunnaisessa käytössä ketamiini heikentää muistia<sup>6</sup>. Dissosiativisten vaikutustensa vuoksi ketamiini on huumeikäytössä varsin addiktoiva. Ongelmallista huumeikäytössä on ketamiinin edullinen hinta, ja farmakokinetiikan mahdollistamat monet ottotavat. Toisaalta ketamiinia on käytetty myös auttamaan opiaateista eroon pääsyä opioidiriippuvaisilla.<sup>17</sup>

## Vasta-aiheet

Kuten todettu, ketamiinin soveltuu moneen tilanteeseen kipulääkeikäytössä. Jos potilaalla on psykoositaustaa, kilpirauhassairauksia tai porfyrioita, on ketamiinin käyttöä syytä välttää. Raskaana olevalle potilaalle etenkin viimeisellä raskauskolmanneksella ei suositella ketamiinia, sillä ketamiinin on in vitro ja in vivo- tutkimuksissa aiheuttavan

neurodegeneraatiota kriittisissä hermostollisissa kehitysvaiheissa<sup>28</sup>. Toisaalta myöhemmin näiden vaiheiden jälkeen ketamiinia voidaan käyttää esimerkiksi keisarinleikkauksessa.<sup>9</sup>

## PCA

PCA on lyhenne sanoista Patient Controlled Analgesia, eli potilaan säätelmä kivunhoito. PCA toteutetaan laitteella, jossa tietokoneistettuun pumppuun on annosteltu ruiskullinen kipulääkettä. Laite yhdistetään potilaaseen tyypillisimmin iv-katetrin kautta, mutta teoreettisesti myös epiduraalinen, transdermaalinen, ja perifeeriseen hermokatetriin yhdistetty annostelu on mahdollinen. Toimintaperiaate on yksinkertainen: potilaan painaessa laitteeseen yhdistettyä annostelunappia, laite annostelee tietyn suuruisen ennaltamäärätyn lääkeannoksen suoraan potilaan laskimoon. Laite estää liiallista lääkkeen itseannostelua lukkoajalla, jonka jälkeen on vasta mahdollista saada seuraava lääkebolus. Näin lääkkeen annostelu on turvallista, mutta potilas pystyy kuitenkin itse annostelevaan lisää kipulääkettä. Lisäksi on mahdollista asettaa jatkuva perustasoinen infuusio bolusten rinnalle. Pumppua luettaessa voidaan nähdä annosyritykset ja saadut annokset, ja näin arvioida kertaannoksen riittävyttä ja tarvittaessa säätää laitteen asetuksia optimaalisemmiksi. Tyypillisesti PCA-laitteissa on käytetty opiaattipohjaisia analgeetteja, mutta myös muiden lääkeaineiden, kuten dissosiativisten analgeettien annostelu on mahdollista. Lisäksi paikallisanesteettien annostelu perifeeriseen katetriin PCA laitteen avulla lienee ainakin teoreettisesti mahdollista. PCA:ta on käytetty akuutin, kroonisen, postoperatiivisen ja synnytyskivun hoidossa.<sup>29</sup>

PCA:n turvallisessa käytössä on huomioitava potilasvalinta, potilaan ohjaus, terveydenhuollon henkilöstön koulutus ja PCA-kivunhoidon valvonta. PCA:n käytön yhteydessä on havaittu parempia tuloksia postoperatiivisen kivun hoidossa ja parantunutta potilastyytyväisyyttä verrattuna perinteisiin tapoihin.<sup>30</sup> Postoperatiivisesti kivun potilaskokemus VAS-asteikolla on ollut merkittävästi parempi verrattuna ilman PCA:ta toteutettuun kivunhoitoon. Potilaan tunne itsesäätelystä kivunhoidossa voi myös osaltaan olla parantamassa potilaskokemusta. Parantuneen kivunhoidon yhteydessä ei ole meta-analyseissakaan havaittu merkittävää eroa opioidien haittavaikutusten ilmaantumisessa.<sup>31</sup>

## Yhteenveto

Kokonaisuudessaan ketamiini lääkeaineena tarjoaa laajalti mahdollisuuksia, mutta on parhaimmillaan postoperatiivisessa kivunhoidossa osana multimodaalista analgesiaa potilailla, joilla on odotettavissa keskivaikeaa tai vaikeaa kipua leikkauksen jälkeen.<sup>21</sup> Ketamiinin käyttö on syytä kohdentaa kivunhoidon suhteen riskipotilaille mm. opiaatteja jo

ennestään käyttäville kipukroonikoille. Tulevaisuudessa tutkimus ketamiinin soveltuvuudesta muihin käyttötarkoituksiin, kuten masennukseen, addiktioihin tai neuroprotektioon, tulee varmasti lisääntymään, sillä lukuisten farmakologisen tason mekanismien vuoksi sen vaikutusprofiili ja käyttömahdollisuudet ovat vielä monelta osin tutkimattomia.

## Lähteet

1. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(9):1059-1077. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6.
2. Blaise GA. Ketamine. In: Murray MJ, editor. Kuva.1. Ketamine enantiomers (the molecular formula of ketamine hydrochloride, C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>CINOHCl). Faust's anesthesiology review. . .
3. Patel HH, Pearn ML, Patel PM, Roth DM. General Anesthetics and Therapeutic Gases. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. eds. *Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 13e new york, NY: McGraw-hill.* ; 2018.
4. Koulu Markku ME. *Farmakologia ja toksikologia*. 10th ed. ; 2018.
5. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Current pain and headache reports*. 2017;21(1):3. doi: 10.1007/s11916-017-0607-y.
6. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. *Journal of anaesthesiology clinical pharmacology*. ;32(3):298-306. doi: 10.4103/0970-9185.168149.
7. Kapur S, Seeman P. Ketamine has equal affinity for NMDA receptors and the high-affinity state of the dopamine D2 receptor. *Biological psychiatry* .: 2001;49(11):954-957. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01110-6.
8. Can A, Zanos P, Moaddel R, et al. Effects of ketamine and ketamine metabolites on evoked striatal dopamine release, dopamine receptors, and monoamine transporters. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2016;359(1):159-170. doi: 10.1124/jpet.116.235838.
9. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008(182):313-333. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9\_15.
10. Bhutta AT. Ketamine: A controversial drug for neonates. *Seminars in perinatology*.

2007;31(5):303-308. doi: 10.1053/j.semperi.2007.07.005.

11. Chong C, Schug SA, Page-Sharp M, Jenkins B, Ilett KF. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: Preliminary findings from a three-way randomized, crossover study. . *Clin Drug Investig*. 2009;29(5):317-00004.

12. Kaye AD, Kaye AM, Urman RD. *Essentials of pharmacology for anesthesia, pain medicine, and critical care*. New York ;; Springer; 2014.

13. Långsjö J,W., Maksimow A, Salmi E, et al. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology*. 2005;103(2):258-268. doi: 10.1097/00000542-200508000-00008.

14. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):163-173. doi: 10.1007/s12028-013-9950-y.

15. Cho JE, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Hong SW, Kwak YL. Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth*. 2009;102(1):23-28. doi: 10.1093/bja/aen325.

16. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia*. 2007;62:48-53. doi: 10.1111/j.1365-2044.2007.05298.x.

17. Goudra BG, Singh PM. *Out of operating room anesthesia: A comprehensive review*. Cham: Springer International Publishing; 2017. 10.1007/978-3-319-39150-2.

18. Green SM, Krauss B. Ketamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation. *Emerg Med J*. 2004;21(3):271-272. doi: 10.1136/emj.2004.015370.

19. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. Cochrane database syst rev. . 2018.

20. Dahan A, Jonkman K, van de Donk T, Aarts L, Niesters M, van Velzen M. Ketamine for pain. *F1000Research*. 2017;6. doi: 10.12688/f1000research.11372.1.

21. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian journal of anaesthesia*. 2011;58(10):911-

923. doi: 10.1007/s12630-011-9560-0.
22. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: A review of the current literature. *Pain medicine*. 2015;16(2):383-403. doi: 10.1111/pme.12619.
23. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* .: 2010;113(3):639-646. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e90914.
24. Zanos P, T DG. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4). doi: 10.1038/mp.2017.255.
25. Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* .: 2015;30:14-20. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.010.
26. Mistry Pain T, Otite U. Mini review: Ketamine and the urinary tract. *Journal of Clinical Urology*. 2018;11(3):200-207. doi: 10.1177/2051415817730527.
27. Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, Bauer MC, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. . *Pain*. 2011;152(9):2173-8. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.026.
28. Cheung HM, Yew DTW. Effects of perinatal exposure to ketamine on the developing brain. *Frontiers in neuroscience; Front Neurosci*. 2019;13:138. doi: 10.3389/fnins.2019.00138.
29. Pastino Alexander, Akshay Lakra. Patient controlled analgesia (PCA). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551610/>.
30. Abrolat M, Eberhart LHJ, Kalmus G, Koch T, Nardi-Hiebl S. [Patient-controlled analgesia (PCA): An overview about methods, handling and new modalities]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2018;53(4):270-280. doi: 10.1055/s-0043-104665.
31. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD003348. doi: 10.1002/14651858.CD003348.pub3.