

Ketamín v liečbe bolesti

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o. Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia, Prešov

Ketamín ako nekompetitívny inhibítor NMDA receptorov pôsobí aj na celý rad ďalších receptorov v centrálnom a periférnom nervovom systéme. Udržiava sympatikové reflexy, redukuje centrálnu senzibilizáciu a toleranciu na opioidy. Z toho dôvodu nachádza široké uplatnenie nielen v anestéziologickej praxi, ale aj v liečbe akútnych a chronických bolestivých stavov.

Kľúčové slová: ketamín, nekompetitívny inhibítor NMDA receptorov, široké uplatnenie v liečbe bolesti.

Ketamin in pain treatment

Ketamin as a non-competitive inhibitor of NMDA receptors also binds to many different receptors in the central and peripheral nervous system. Ketamin preserves sympathetic reflexes, reduces central sensibilisation and tolerance to opioids. Therefore it has widely use not only in anaesthesiologic practice, but also in acute and chronic pain treatment.

Key words: ketamin, non-competitive inhibitor of NMDA receptors, widely use in pain treatment.

Úvod

Ketamín je nekompetitívny inhibítor excitačného neurotransmiteru glutamátu na NMDA receptoroch. Ovplyvňuje prenos bolestivých stimulov v zadných rohoch miechy, znižuje akútnu percepciu bolesti a následnú centrálnu senzibilizáciu. Ovplyvňuje hyperaktivitu vysokoprahových noxiózných aj nízkoprahových nonoxiózných stimulov počas aj po pôsobení nociceptívnych stimulov, čím znižuje hyperpátiu, hyperalgéziu a alodýniu aj sekundárnu hyperalgéziu. Synergickým účinkom na NMDA receptory a opioidné receptory sa zvyšuje analgetická potencia a pridružuje opioidy-šetriaci efekt (1). Pre svoje mnohopočetné účinky v centrálnom aj periférnom nervovom systéme našiel ketamín uplatnenie nielen v anestézii, ale aj v liečbe akútnych a vybraných chronických bolestivých stavov. V mnohých klinických pozorovaniach bol sledovaný jeho preventívny účinok pri chronifikácii vybraných akútnych bolestivých stavov. Rovnako pre jeho protektívny účinok na sympatikový systém sa uplatňuje v liečbe bolesti pri traumatických a šokových stavoch už v prednemocničnej starostlivosti.

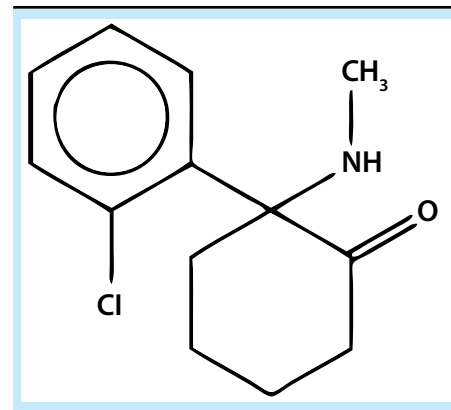
Farmakológia

Ketamín bol syntetizovaný v roku 1963 pri hľadaní „ideálneho anestetika“. Chemicky je to keto derivát aminu (obrázok 1) a predstavuje zmes dvoch racemických foriem: R(-) izomér a S(+) izomér v pomere 1 : 1. Pravotočivý S(+) izomér má v porovnaní s R(-) izomérom štyrikrát vyššiu afinitu k NMDA receptorom, dvakrát vyššiu analgetickú potenciu a menší psychomimetický efekt. Hlavný farmakologický účinok v liečbe bolestivých stavov je sprostredkovaný inhibíciou excitačného neu-

rotransmiteru glutamátu na NMDA receptoroch. Okrem NMDA receptorov sa viaže aj na mnohé ďalšie miesta v centrálnom aj periférnom nervovom systéme ako sú opioidné, adrenergné, serotonínové, nikotínové, muskarínové, kainátové a GABA receptory. Inhibuje spätné vychytávanie serotonínu a dopamínu, upravuje funkciu Na⁺ a K⁺ kanálov (2). Výsledkom takého širokého pôsobenia je analgetický účinok, sedatívny i amnestický v závislosti od dávky a spôsobu aplikácie. Keďže je rozpustný vo vode aj v tukoch, možno ho podávať venózne, muskulárne, subkutánne, aj epidurálne, orálne aj vo forme intranazálneho spreju pri riešení prelomovej bolesti. U detí je vhodné podávanie vo forme rektálnych nálevov. Objavenie NMDA receptorov nielen v nervovom systéme, ale aj na miestach, kde došlo k poškodeniu tkanív (trauma, zápal) vedie k snahe podávať ketamín lokálne vo forme gélov. Experimentálne a klinické pozorovania dokazujú, že ketamín redukuje opioidmi indukovanú toleranciu a hyperalgéziu. Väzbou na opioidné receptory má opioidy-šetriaci účinok, resp. vďaka svojmu širokému pôsobeniu na rôzne typy receptorov vedie k nižšej potrebe opioidov a zlepšenej analgézii u pacientov tolerantných na opioidy (3). Na základe meta-analýz a kontrolovaných štúdií je ketamín v nízkych dávkach primárne označovaný ako liek potláčajúci hyperalgéziu, alodýniu, toleranciu na opioidy, preto má významnú úlohu v liečbe rezistencie na opioidy, opioidmi indukovanej hyperalgézie a neuropatickej bolesti. Určitou nevýhodou je jeho psychomimetický účinok, vizuálne aj sluchové halucinácie, poruchy pamäti, výskyt schizoidných a dissociatívnych symptómov, neurotoxicita a hepatotoxicita, ktoré v prevažnej miere závisia od dávky, spôsobu aplikácie a dĺžky liečby. Ketamín je

Paliat. med. liec. boles., 2011, 4(1): 24–25

Obrázok 1. Chemická štruktúra ketamínu



metabolizovaný výlučne v pečeni cytochrómom P450 na hydroxynorketamín a norketamín, ktorý je farmakologicky aktívny a prispieva predovšetkým k predĺženiu analgetickej potencie.

Terapeutické účinky pri akútnej bolesti

V anestéziologickej a urgentnej prednemocničnej starostlivosti je prínosom pre svoj stimulačný účinok na sympatoadrenergny systém a je liekom voľby pri šokových stavoch, v prednemocničnej fáze a vo fáze akútneho ošetrenia ťažkých traumatických poranení, včítane popálenín (3). Na druhej strane, stimulácia sympatikového systému limituje jeho širšie použitie u pacientov s kardiálnym zlyhaním a arteriálnou hypertenziou. Experimentálne štúdie dokazujú, že pri poranení, popálení či lokálnom zápale dochádza k lokálnej aktivácii NMDA receptorov. Tlmenie excitačného glutamátového systému ketamínom pri takýchto stavoch redukuje hyperalgéziu spojenú s lokálnym zápalom. Tieto poznatky vedú k snahe topického využitia ketamínu (4). Meta-analýzy klinických štúdií nepotvrdili

priamy analgetický efekt ketamínu, prípadne jeho úplné nahradenie opioidov v akútnej fáze. Ale nízke dávky vo forme bolusov alebo kontinuálnej infúzie v bezprostrednom perioperačnom období vedú k lepšej analgézi a redukujú spotrebu opioidov o cca 30 % pri nižšej incidencii nauzey a zvracania, znižujú dávky opioidov u opioidtolerantných pacientov, redukujú hyperalgiu a alodýniu v operačnej rane. V bezprostrednom pooperačnom období uľahčujú rehabilitáciu, zlepšujú respiračné funkcie, znižujú sedáciu a incidenciu nevoľnosti a zvracania. Predmetom mnohých štúdií je prínos ketamínu v prevencii chronifikácie bolesti po mastektómii, laparotómii, thorakotómii a po amputáciách.

Terapeutické účinky pri chronickej bolesti

Aj keď WHO zaradilo ketamín do zoznamu liekov určených na preklenutie refraktérnej nádorovej bolesti, klinické skúsenosti potvrdzujú jeho evidentný prínos aj pri stavoch chronickej nenádorovej bolesti rôznej etiológie spojenej s hyperalgiou a alodýniou. V experimentálnych štúdiách nízke dávky ketamínu i.v. redukovali bolestivé periférne neuropatie, ale u pacientov s postherpetickou neuralgiou nebol pozorovaný žiaden analgetický účinok. Lepšie výsledky boli referované u pacientov s neznesiteľnou centrálnou bolesťou, pri bolestivých stavoch po poraneniach miechy, u pacien-

tov so sclerosis multiplex a pri Guillain Barré syndróme. Krátkodobá infúzia ketamínu a následne dlhodobé orálne užívanie viedlo k významnej redukcii bolesti v kýpti a fantómovej bolesti. Po infúzii ketamínu bol pozorovaný analgetický efekt aj na symptómy fibromyalgie, predovšetkým došlo k redukcii somatickej hyperalgie, znížil sa počet tender point a zlepšila sa fyzická výkonnosť. Pri chronických muskuloskeletálnych bolestiach v cervikálnej oblasti bol analgetický účinok i.v. nízkej dávky ketamínu porovnateľný s infúziou morfinu alebo lidokaínu. V individuálnych prípadoch bol ketamín s dobrým efektom využitý aj intranazálne na preklenutie prelomovej bolesti rôznej etiológie, včítane migrény. Efektívne bolo aj užívanie ketamínu orálne pri refraktérnych neuropatických bolestiach nádorovej etiológie. Až 78 % pacientov udávalo dostatočnú úľavu. Nevýhodou bola vysoká incidencia vedľajších psychomimetických účinkov, pričom kognitívne poruchy boli pozorované až u 30 % pacientov a pretrvávali aj niekoľko dní po poslednej dávke. U pacientov s bolestivou mukozitídou a orálnymi ulceráciami zabezpečilo dostatočnú analgiu topické použitie ketamínu (5).

Záver

Ketamín má významnú úlohu v chronickej nádorovej aj nenádorovej bolesti, ale relevantné klinické štúdie zatiaľ chýbajú, napriek tomu, že sa nejedná o nový liek. Súčasne závery expertov potvrdzujú,

že ketamín je prínosom tam, kde je alodýnia, hyperalgi a tolerancia na opioidy. Nie je to pravé analgetikum, ale jeho funkcia pri takých stavoch ako silná akútna bolesť, tolerancia na opioidy, silná neuropatická bolesť, zmiešaná nádorová a viscerálna bolesť je nezastupiteľná. Pri akútnej bolesti vo vybraných prípadoch ako je fantómová bolesť, postmastektomická alebo postthorakotomická bolesť plní preventívnu úlohu pri chronifikácii. Pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na liečbu opioidmi môže subanestetickými dávkami zabezpečiť adekvátnu analgiu (5). Pre bezpečné užívanie ketamínu sú potrebné ďalšie kontrolované štúdie.

Literatúra

1. Kulichová M. Anestetické postupy. Algeziológia. 1. vydanie. Žilina: EDIS 2005: 96–107.
2. Hocking G, Visser EJ, Schug SA, Cousins MJ. Ketamin: does life begin at 40? Pain Clinical Updates. IASP Press Seattle 2007; XV(3): 1–6.
3. Larsen R. Nitrožilní anestetiká, benzodiazepíny a neuroleptiká. Anestézie. 7. prepracované vydanie. Praha: Grada 2004: 64–90.
4. Carlton SM, et al. Peripheral glutamate receptor: Novel Targets for Analgesics. In: Proceedings of the 10th World Congress of Pain. IASP Press Seattle 2002: 125–140.
5. Pam Macintyre. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 2. Ed. 2005.

MUDr. Darina Hasarová

ALGOS, s. r. o. Ambulancia chronickej bolesti a anestéziologická ambulancia Hollého 14/A, 080 01 Prešov
hasaroda@gmail.com



Tlačová správa

Život s chronickou bolesťou

Bratislava, 15. apríl 2011 – Chronickou bolesťou trpí v Európe približne 30 miliónov ľudí. Osem z desiatich ľudí potvrdilo, že bolesť ovplyvňuje kvalitu ich života a takmer tretina pacientov považuje bolesť za takú neznesiteľnú, že majú niekedy chuť zomrieť (1). Silná a chronická bolesť môže byť dôsledkom rôznych ochorení, napríklad chrbta, artritídy, či osteoartrózy. Chronická bolesť sa diagnostikuje a liečí ťažšie, najmä u starších ľudí. Tým sa so zvyšujúcim vekom znižuje funkčnosť zmyslov a zvyšuje náchylnosť na chronické ochorenia, ktoré zasahujú svalový a kostný aparát. Ženy sú všeobecne citlivejšie, muži znášajú lepšie povrchové bolesti. Takmer dve tretiny respondentov sa obávajú, že budú musieť kvôli bolesti prestať pracovať úplne. Bolesť spôsobuje problémy pri bežnej dennej hygiene alebo obliekaní každému tretiemu pacientovi a 60 % ľudí má problémy so spánkom.

Liečivá znižujúce pocity bolesti na úrovni mozgu ako napríklad kodeín, morfium, fentanyl a oxykodón patria do skupiny opioidov. Aj keď sú opioidy vo zvládaní bolesti vysoko efektívne, ich užívanie je spojené s črevnou dysfunkciou – zápchou, ktorá sa prejavuje až u 90 % pacientov. Nežiaduci účinok môže byť taký silný, že niektorí pacienti si radšej

zvolia život bez liekov, ako bojovať ešte aj so zápchou. Nová inteligentná tabletká *Targin*[®] bola špeciálne vyvinutá pre boj s chronickou bolesťou a zápchou. Spoločnosť Mundipharma doteraz získala pre svoj nový liek povolenie v 13 krajinách Európy. Slovensko je desiatou krajinou, kde je *Targin* zaregistrovaný. Liek sa vydáva na predpis lekára s minimálnym doplatkom pacienta (1,85 až 2,87 EUR) a podlieha regulácii podľa Zákona č. 140/1998 Z.z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach.

Zdroj:

1. Štúdia *PainSTORY (Pain Study Tracking Ongoing Responses for a Year – Ročná štúdia priebežných reakcií na bolesť)* bola realizovaná v krajinách: Veľká Británia, Francúzsko, Nemecko, Švajčiarsko, Taliansko, Španielsko, Írsko, Belgicko, Švédsko, Dánsko, Fínsko, Nórsko a Holandsko. Respondentmi boli 294 pacienti trpiaci nezhubnou formou chronickej bolesti po dobu tri a viac mesiacov.

Všetky vyššie uvedené informácie sú vecne správne a vychádzajú z verejne dostupných zdrojov, prieskumov a štúdií spoločnosti Mundipharma. V súčasnosti existujú na trhu aj ďalšie lieky na liečbu chronických bolesti, napríklad *Transtec*, *Jurmista*, *Feantanyl* *Sandoz*, *PALLADONE-SR*, *MST ContinusR*. Všetky vyššie spomínané lieky sú výhradne na lekárske predpis.