



Гапанович С.В.
Могилевская больница № 1, Могилев, Беларусь

Кетамин: возможности применения для лечения резистентной к опиоидам боли в паллиативной медицине

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 14.11.2022
Принята: 28.11.2022
Контакты: gapanovich_sv@mail.ru

Резюме

В статье рассмотрены возможности использования кетамина в качестве препарата для купирования опиоидрезистентной боли у паллиативных пациентов в мировой практике.

Ключевые слова: паллиативная медицина, анестетики, опиоидрезистентная боль

Gapanovich S.
Mogilev Hospital №1, Mogilev, Belarus

Ketamine: Possibilities for the Treatment of Opioid-Resistant Pain in Palliative Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 14.11.2022
Accepted: 28.11.2022
Contacts: gapanovich_sv@mail.ru

Abstract

The article discusses the possibility of using ketamine as a drug for the relief of opioid-resistant pain in palliative patients in world practice.

Keywords: palliative medicine, anesthetics, opioid-resistant pain

Кетамин – это производное фенциклидина, которое было разработано в 1960-х гг. в качестве анестетика [1]. Наиболее важные фармакологические свойства кетамина определены тем, что он является неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), и его анальгетическое действие в субанестетической дозе, как полагают, обусловлено главным образом антагонизмом рецепторов NMDA в головном и спинном мозге [2].



Кетамин обычно используется в качестве анальгетика в неотложной медицине и в качестве средства для общей анестезии в периоперационных условиях. Кроме того, он применяется в качестве адъювантного препарата третьей линии при лечении резистентной к опиоидам боли в паллиативной помощи и при трудноизлечимой хронической неонкологической боли. В последнее время кетамин все чаще используется для лечения головной боли, зависимости, рефрактерной депрессии и других расстройств настроения [3].

В данной работе рассмотрим возможности использования кетамина в качестве препарата для купирования опиоидрезистентной боли у паллиативных пациентов.

Фармакокинетика и основные свойства кетамина

Кетамин доступен в виде рацемической смеси 2 энантиомеров – S и R; S-кетамин примерно в 2 раза эффективнее рацемического кетамина и в 4 раза – R-энантиомера (рис. 1) [4].

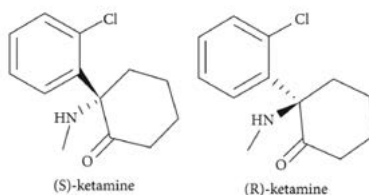


Рис. 1. Структура R- и S-кетамина
Fig. 1. Structure of R- and S-ketamine

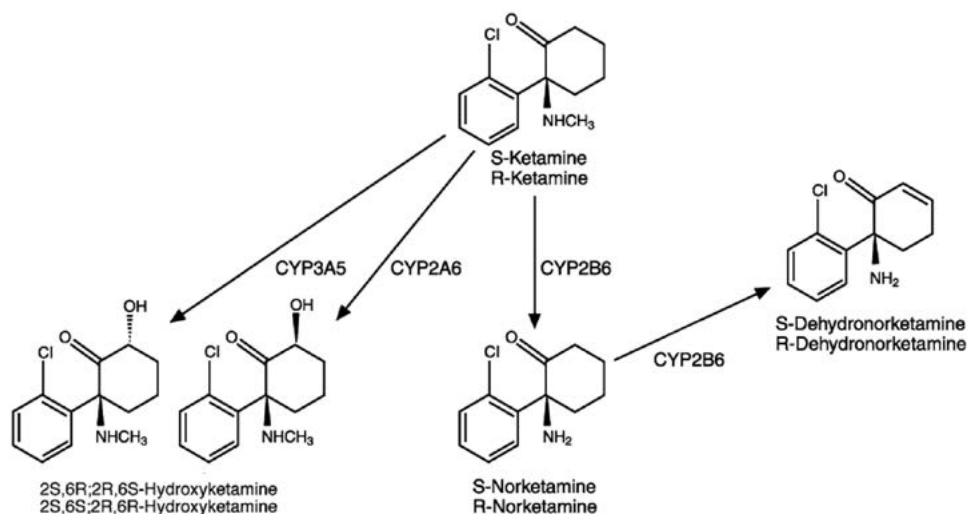


Рис. 2. Окислительный метаболизм кетамина in vivo системой цитохрома P450
Fig. 2. Oxidative ketamine metabolism in vivo by cytochrome P450

Период полувыведения кетамина в плазме крови составляет приблизительно $(2,3 \pm 0,5)$ ч. Кетамин деметилируется микросомами печени в основной метаболит рацемического кетамина – норкетамин, который быстро метаболизируется до основного вторичного метаболита кетамина – 6-гидроксинокетамина и до меньших метаболитов – 4-гидроксикетамин и 6-гидроксикетамин (рис. 2) [5].

Рецептор NMDA представляет собой лиганд-стимулируемый канал, основным эндогенным агонистом которого является глутамат, преобладающий возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС [2]. Функция рецепторов NMDA важна также для обучения, памяти и синаптической пластичности. Что касается боли, то рецептор NMDA участвует в усилении болевых сигналов, развитии центральной сенситизации и толерантности к опиоидам [7].

Помимо антагонизма в отношении NMDA-рецепторов, кетамин также взаимодействует с другими рецепторами и каналами, включая никотиновые и мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, опиоидные рецепторы, моноаминергические рецепторы и вольтажзависимые натриевые каналы [8]. Отмечен эффект препарата на стимуляцию высокоаффинных дофаминовых D2-рецепторов, облегчение передачи сигнала рецепторов γ -аминомасляной кислоты.

Он усиливает эндогенные антиноцицептивные системы, усиливая нисходящий ингибирующий серотонинергический путь [2]. Недавние исследования показывают, что кетамин может также модулировать (подавлять) передачу боли, ограничивая активацию астроцитов и микроглии. В высоких дозах кетамин активирует различные опиоидные рецепторы ($\mu > \kappa > \sigma$), при этом его обезболивающие эффекты, которые не могут быть реверсированы налоксоном, указывают на то, что данный механизм не является его основным механизмом антиноцицепции [9].

Кетамин может вводиться несколькими путями, включая внутривенное, подкожное, пероральное, интраназальное, трансдермальное, ректальное, в эксперименте – эпидуральное и интратекальное введение (см. таблицу). Было показано, что спинальное введение кетамина связано с нейротоксичностью, данные о безопасности отсутствуют, и никакие антагонисты NMDA-рецепторов не были одобрены для нейроаксиального применения у человека [7].

Пероральная биодоступность кетамина низкая – по сообщениям, от 17 до 24% для рацемического кетамина [8].

Давно известно, что прием кетамина вызывает широкий спектр фармакологических эффектов, включая диссоциацию, анальгезию, седативный эффект, каталепсию и бронходилатацию. В низких дозах кетамин дает обезболивающий и седативный эффект, тогда как в высоких дозах он вызывает общую анестезию. Считается, что диссоциативные свойства, связанные с кетамином, являются результатом сочетания пониженной активации таламокортикальной системы и повышенной активности в лимбической системе и гиппокампе [12].

При использовании в субанестетических дозах ($\leq 0,5$ мг/кг) у большинства пациентов кетамин оказывает минимальное физиологическое воздействие на нервную, сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и дыхательную системы.

Введение кетамина в виде болюса и/или инфузии для лечения боли требует знания и понимания патофизиологии боли, его воздействия на такие виды болевых ощущений, как, например, аллодиния, гипералгезия, фармакодинамические и фармакокинетические эффекты препарата.

**Фармакокинетика кетамина при различных способах применения [10, 11]**
Ketamine pharmacokinetics for different methods of applications [10, 11]

Способ применения	Дозирование	Био-доступность, %	Время начала	Продолжительность эффекта после введения
Внутривенный	1–4,5 мг/кг для введения общей анестезии; 1–6 мг/кг/ч для поддержания анестезии; 0,5–2 мг/кг для амбулаторного применения или 3–5-дневные стационарные инфузии при хронической боли; 0,2–0,75 мг/кг для процедурной анальгезии, можно повторно; 0,1 мг/кг для претеста перед внутривенной инфузией; от 5 до 35 мг/ч непрерывная инфузия при острой травматической или послеоперационной боли; доза 1–7 мг/сут в смеси с опиоидами для контролируемой пациентом анальгезии	–	30 с	5–10 мин после болюсных доз
Внутримышечно	5–10 мг/кг для хирургической анестезии; 0,4–2 мг/кг для процедурной анальгезии; 0,1–0,5 мг/кг при хронической боли	75–95	2–5 мин	30–75 мин
Интраназально	0,2–1 мг/кг для хронической боли и седативного эффекта; 3–6 мг/кг для процедурной анальгезии и премедикации	25–50	5–10 мин	45–120 мин
Подкожно	0,1–1,2 мг/кг/ч при хронической боли; 0,1–0,6 мг/кг болюсная и лечебная дозировка	75–95	10–30 мин	45–120 мин
Орально	0,3–1,25 мг/кг при хронической боли; до 3 мг/кг для процедурной анальгезии и премедикации анестетиком	10–20	5–20 мин	2–4 ч
Ректально	5–10 мг/кг для премедикации и процедурной анальгезии	25–30	5–15 мин	2–3 ч
Местно	1–10% крем при хронической боли	< 5	< 2 дней	–

Кетамин обладает противовоспалительным действием, модулируя выработку различных провоспалительных медиаторов. Недавнее исследование с использованием модели гонартроза на кроликах показало, что кетамин подавляет воспалительную реакцию при остеоартрите [13], а в одном из последних систематических обзоров пришли к выводу, что интраоперационный кетамин уменьшает послеоперационную воспалительную реакцию, снижая уровень IL-6 у хирургических пациентов [14].

Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты кетамина являются психозомиметическими (галлюцинации, возбуждение, тревога, дисфория и эйфория) [15, 20]. Прием кетамина может также вызвать головокружение, тошноту, седативный эффект и тахикардию. Побочные эффекты во многом зависят от дозы. Большинство из этих побочных эффектов являются преходящими и могут быть устранены путем снижения скорости инфузии или ее прекращения. Препаратами для купирования побочных

симптомов являются бензодиазепины, $\alpha 2$ -агонисты, β -блокаторы и противорвотные средства [8].

При использовании кетамина для лечения хронической боли у паллиативных пациентов должны соблюдаться базовые требования к мониторингу, особенно в дозах более 1 мг/кг/ч: контроль гемодинамических и респираторных параметров, уровни седации с использованием валидированных шкал. Наличие персонала и оборудования для проведения реанимационных мероприятий также является обязательным, независимо от способа применения.

Оценка эффективности лечения кетамином должна включать объективные показатели (снижение болевого синдрома на $\geq 30\%$ по цифровой рейтинговой шкале) в дополнение к удовлетворенности пациента результатом.

Антигипералгетическое, антидепрессивное и противовоспалительное действие кетамина, а также его взаимодействие с опиоидами, включая снижение толерантности к последним, делают его особенно интересным препаратом для лечения боли, в случае наличия опиоидрезистентной боли.

В последнее время кетамин все чаще применяется в качестве препарата третьей линии для лечения боли в онкологии и паллиативной медицине [19], когда боль не реагирует на опиоиды в сочетании, например, с нестероидными противовоспалительными препаратами, амитриптилином и габапентиноидами [16].

При толерантности к опиоидам, значительном невропатическом компоненте невропатической боли [18], депрессии или любой комбинации этих факторов терапия кетамином может быть достойным вариантом [17].

Для лечения рефрактерной боли у паллиативных пациентов в разных странах используются схемы лечения с внутривенным, подкожным, пероральным и местным способом применения. В Кохрейновском обзоре применения кетамина как вспомогательного средства к опиоидам при онкологической боли, впервые опубликованном в 2003 г., описано 246 случаев с участием пациентов, получавших кетамин. Дозы варьировали от 1 мг/кг/сут в виде подкожной инфузии до 600 мг/сут в виде внутривенной инфузии [16]. Подчеркивается, что имеющихся данных недостаточно для оценки пользы и вреда кетамина в качестве вспомогательного средства к опиоидам при лечении рефрактерной боли при раке и что быстрое увеличение дозы кетамина до высокой (500 мг), по-видимому, не имеет клинической пользы и может быть связано с серьезными побочными явлениями. Терминальные пациенты с онкологией могут иметь сниженную функцию печени из-за метастазов, что может привести к снижению метаболизма препарата и значительному нарушению клиренса [21]. Примером приема низких доз, как адъюванта к опиоидам, в первую очередь к морфину, является рацемический кетамин 1 мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии с тщательным индивидуальным титрованием.

Комбинация таких составляющих, как хроническая боль и депрессия, у паллиативных пациентов достаточно широко распространена и, по данным популяционных исследований, встречается примерно у 70% пациентов [22, 23]. Кетамин дает сильное и быстрое облегчение сильной депрессии и суицидальных мыслей. Механизм этого эффекта пока еще не полностью ясен. Известно, что депрессия связана с изменениями глутаматергической нейротрансмиссии, дисфункциональной активностью коры и подкорковых структур. Кроме того, доказано, что депрессия вызвана повышенной подкорковой и лимбической активностью, которая влияет на когнитивные способности и регуляцию эмоций.

Считается, что в этом случае кетамин вызывает выброс глутамата, который приводит к серии событий, обуславливающих синаптогенез и регресс негативных последствий депрессии и хронического стресса [24, 25].

Было показано, что он опосредует свои эффекты также посредством модуляции дофаминергической и серотонинергической нейротрансмиссии.

Однократная субанестетическая доза (0,5 мг/кг) кетамина оказывает быстрый антидепрессивный эффект, который начинается уже через 2 ч после введения кетамина, достигает максимума через 24 ч и длится 7–14 дней. Интраназальный кетамин (50 мг) также оказывает антидепрессивное действие, хотя величина эффекта может быть меньше, чем при его внутривенном введении. Даже очень низкие дозы сублингвального кетамина улучшают настроение, когнитивные способности и сон, например когда 10 мл раствора 10 мг/мл вводят сублингвально в течение 5 мин и затем проглатывают [26].

Кетамин также обладает антисуицидальными свойствами [27] за счет повышения нейропластичности, этот эффект наблюдается даже у пациентов, которые не реагируют на антидепрессивный эффект кетамина. Подавление суицидальных мыслей наступает уже в течение 40 мин после введения субанестетической дозы кетамина (0,5 мг/кг) и может длиться до 10 дней.

Кетамин полезен также в случае развития синдрома отмены после длительной терапии опиоидами [28]. Исследование 58 пациентов, зависимых от опиоидов, показало, что субанестетическая инфузия кетамина (0,5 мг/кг/ч) значительно улучшает немедленные и кратковременные (48-часовые) симптомы отмены у пациентов, перенесших ускоренную отмену опиоидов.

Таким образом, давно известный препарат в настоящее время открывает для нас новые перспективы применения и имеет потенциальную пользу в купировании патологических симптомов у паллиативных пациентов, особенно в сочетании хронической боли и депрессии. Нужно больше клинических исследований, которые смогут найти баланс между пользой и побочными эффектами, оптимальное дозирование и эффективность его применения при целом ряде других патологических состояний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Feifel D. Breaking sad: unleashing the breakthrough potential of ketamine's rapid antidepressant effects. *Drug Development Research*. 2016;77(8):489–494.
2. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:370–80.
3. Pribish A, Wood N, Kalava A. A Review of Nonanesthetic Uses of Ketamine. *Anesthesiol Res Pract*. 2020;Apr 1;2020:5798285. DOI: 10.1155/2020/5798285. PMID: 32308676. PMCID: PMC7152956.
4. Kurdi M.S., Teerth K.A., Deva R.S. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia: Essays and Researches*. 2014;8(3):283–290.
5. Woolf TF, Adams JD. Biotransformation of ketamine, (Z)-6-hydroxyketamine, and (E)-6-hydroxyketamine by rat, rabbit, Ketamine: A Review of PK and PD in Anesthesia and Pain and human liver microsomal preparations. *Xenobiotica*. 1987;17:839–47.
6. Yaksh TL, Fisher CJ, Hockman TM, Wiese AJ. Current and future issues in the development of spinal agents for the management of pain. *Curr Neuroparmacol*. 2017;15:232–59.
7. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science*. 1991;251:85–7.
8. 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: 1059–77.
9. Sleight J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care*. 2014;4:76–81.
10. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;Jul;43(5):521–546. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000808. PMID: 29870458; PMCID: PMC6023575.

11. Cohen SP, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:139–161.
12. Bell, Rae Francesa, Kalso, Eija Annelib. Ketamine for pain management. *PAIN Reports*. 2018;September/October;3(5):e674. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000674.
13. Lu W, Wang L, Wo C, Yao J. Ketamine attenuates osteoarthritis of the knee via modulation of inflammatory responses in a rabbit model. *Mol Med Rep*. 2016;13:5013–20.
14. Dale O, Somogyi AA, Li Y, Sullivan T, Shavit Y. Does intraoperative ketamine attenuate inflammatory reactivity following surgery? A systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:934–43.
15. Bowdle AT, Radant AD, Cowley DS, Kharash ED, Strassman RJ, Ray-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:82–8.
16. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003351.
17. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*. 2012;30:3611–7.
18. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology*. 2010;113:876–86.
19. Bredlau A.L., Takur R., Korones D.N., Dworkin R.H. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Medicine*. 2013;14(10):1505–1517.
20. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011;58:911–923.
21. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33:311–22.
22. Scheuing L, Chiu C-T, Liao H-M, Chuang D-M. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. *Front Neurosci*. 2015;9:249.
23. Liu R-J, Fuchikami M, Dwyer JM, Lepack AE, Duman RS, Aghajanian GK. GSK-3 inhibition potentiates the synaptogenic and antidepressant-like effects of subthreshold doses of ketamine. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2268–77.
24. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351–4.
25. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329:959–64.
26. Zarate Jr. C.A., Singh J.B., Carlson P.J. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(8):856–864.
27. Burger J., Capobianco M., Lovern R. A double-blind, randomized, placebo-controlled sub-dissociative dose ketamine pilot study in the treatment of acute depression and suicidality in a military emergency department setting. *Military Medicine*. 2016;181(10):1195–1199.
28. Dakwar E., Nunes E.V. New directions in medication facilitated behavioral treatment for substance use disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(7):64.