

Elina Brinck ja Vesa Kontinen

Ketamiini akuutin kivun hoidossa

Ketamiini on vanha anesteetti, joka lievittää kipua vähentämällä sentraalista herkistymistä keskushermostossa. Tästä on apua esimerkiksi niille potilaille, jotka kärsivät kovasta kivusta jo ennen leikkausta tai joilla on käytössä vahva opioidi. Suomessa anestesiakäytössä oleva ketamiinin S-enantiomeeri on raseemista ketamiinia vahvempi. Ketamiinin ihanteellista annosta kivunlievityksessä ei vielä tunneta, ja käyttöä kivun hoidossa ovat rajoittaneet sen keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, kuten aistiharhat, sedaatio ja kaksoiskuvat. Näiden merkitys käytettäessä pieniä annoksia lienee luultua vähäisempi, etenkin jos ketamiinin rinnalla annetaan bentsodiatsepiineja tai alfa-2-agonistia, esimerkiksi deksmedetomidiniä.

Ketamiini kehitettiin anesteetiksi vuonna 1962. Kliiniset kokeet aloitettiin muutamaa vuotta myöhemmin, ja lääke hyväksyttiin käyttöön vuonna 1970 (1). Ketamiinilla on kaksi stereoisomeeria, S(+)- ja R(-)-ketamiini. Suomessa on myyntilupa nykyään sekä S-ketamiinivalmisteella (liuos 5 mg/ml ja 25 mg/ml) että kahdella raseemisella ketamiinivalmisteella (molemmista 50 mg/ml, toisesta myös 10 mg/ml).

Ketamiinin vaikutus riippuu sen annoksesta. Anestesia saadaan aikaan antamalla S-ketamiinia laskimoon 0,5–1 mg/kg, kun taas pienemmillä annoksilla (0,1–0,5 mg/kg) on kipua lievittävä vaikutus. Muista anesteeteista poiketen spontaani hengitys ja hengitysteiden suojaheijasteet säilyvät ketamiinin antamisen jälkeen. Keuhkoputkien sileä lihas rentoutuu, minkä vuoksi ketamiinia on käytetty myös astmakohtauksen hoidossa (2). Ketamiini aktivoi sympaattista hermostoa ja lisää sydämen minuuttitulavuutta. Siksi ketamiini on käyttökelpoinen vaihtoehto hemodynaamisesti epävakaiden potilaiden anestesian induktiossa. Turvallisuutensa ansiosta ketamiini on korvaamaton anesteetti ja kipulääke kehittyvien maiden olosuhteissa sekä ensihoidossa.

S-ketamiinin kipua lievittävä vaikutus on noin neljä kertaa vahvempi R(-)-enantiomeeriin verrattuna ja noin kaksi kertaa vahvempi kuin raseemisen ketamiinin (3). R- ja S-isomeerien farmakokineettiset ominaisuudet ovat samanlaiset. Ketamiini päätyy laskimoon antamisen jälkeen nopeasti aivoihin, ja vaikutus alkaa noin 2–8 minuutin kuluessa. Muiden rasvaliukoisten anesteettien tavoin ketamiinin nukuttava vaikutus loppuu, kun se jakautuu keskushermostosta edelleen muihin kudoksiin. Jakautumisvaiheen puoliintumisaika on noin 11–17 minuuttia. Ketamiinin jakautumistilavuus on $1,8 \pm 0,7$ l/kg, ja puhdistuma 15 ± 5 ml/min/kg, mistä eliminaatiovaiheen puoliintumisajaksi tulee noin 2–3 tuntia. Ketamiini metaboloituu maksassa pääasiassa sytokromi P₄₅₀-entsyymiperheen isoentsyymin CYP3A4:n avulla norketamiiniksi (4). Isoentsyymit CYP2B6 ja CYP2C9 osallistuvat aineenvaihduntaan vähemmän (5). Norketamiinin anesteettinen vaikutus on ketamiinia heikompi, ja sen anesteettinen vaikutuskyky on viidenneksestä kolmannekseen ketamiinin kyvystä (2). Kipua lievittäviltä ominaisuuksiltaan norketamiini lienee ketamiinia heikompi. Norketamiinia ei ole laskimoon annettavana

valmisteena, joten sen tehoa ei voida suoraan mitata (6).

Ketamiinin viralliset käyttöaiheet Suomessa ovat yleisanestesian induktio ja ylläpito, joko ainoana anesteettina tai yhdistettynä toisiin anesteetteihin, anestesiaan ja kivunlievitykseen ensiaputilanteissa sekä regionaalisen (selkäydin-, epiduraali- tai johtopuudutus) ja paikallispuudutuksen lisälääkityksenä. Viime vuosina kiinnostus ketamiinin käyttöä kohtaan kivun hoidossa on lisääntynyt, ja aiheesta on julkaistu runsaasti uutta tutkimustietoa (7–14).

Ketamiinin kipua lievittävä vaikutus

Eksitatoriset aminohapot glutamaatti ja aspartaatti osallistuvat NMDA-reseptorin välityksellä kipuaistimuksen säätelyyn selkäytimen takasarvessa ja aivoissa (**KUVA**) (15,16). Tällä säätelymekanismilla on erittäin merkittävä rooli kroonisen kivun kehittämisessä ja ylläpidossa. Voimakas ja pitkäkestoinen A-delta- ja C-ääreishermosyiden aktivaatio aiheuttaa glutamaatin ja muiden kiihdyttävien välittäjäaineiden vapautumista selkäytimen takasarven alueella primaarisen afferentin neuronin ja projektioneuronin välisissä synapseissa. Glutamaatti aktivoi NMDA-reseptoreita, minkä seurauksena keskushermosto herkistyy kivulle eli tapahtuu sentraalinen herkistyminen (15). Tämän monimuotoisen tapahtuman kliinisiä ilmentymiä ovat esimerkiksi leikkaushaavan kiputunnon herkistyminen alkuperäistä kudolvauriota laajemmalla alueella (sekundaarinen hyperalgesia), kipuaistimuksen voimistuminen (hyperalgesia) ja normaalisti kivuttomien ärsykkeiden, esimerkiksi ihon kevyen kosketuksen aistiminen kipuna (allodynia) (16). Ketamiini estää NMDA-reseptoreiden aktivaatiota ja sitä kautta sentraalisen herkistymisen kehittymistä keskushermostossa (**KUVA**).

Suonensisäinen ketamiini leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa

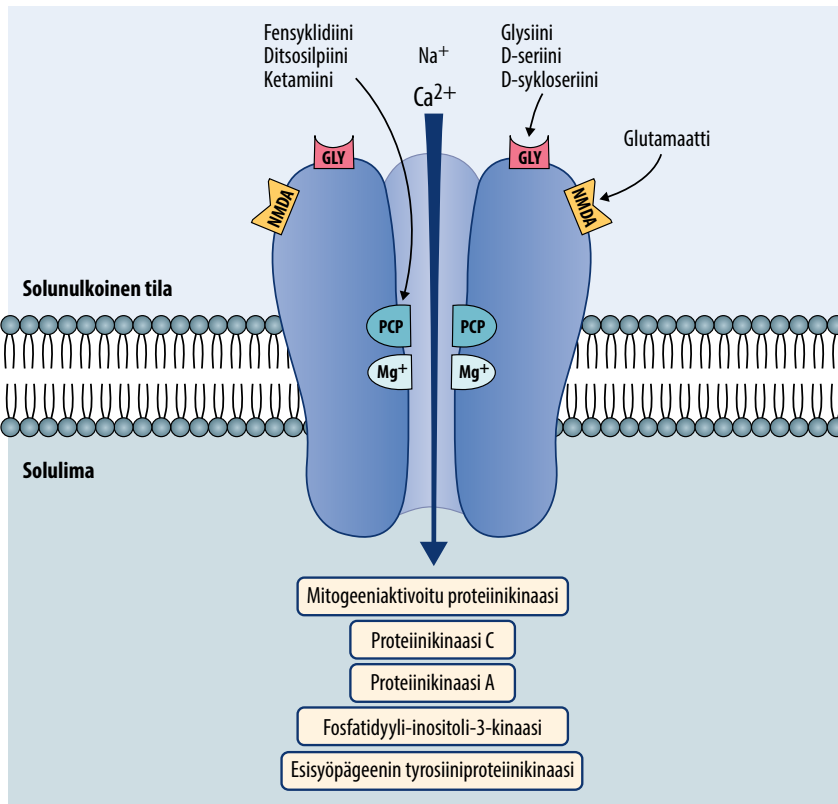
Leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa keskeisessä asemassa ovat opioidit, mutta niillä on

hankalia haittavaikutuksia. Opioidien pitkäaikaiseen käyttöön liittyy toleranssin ja riippuvuuden kehittyminen. Paradoksaalisesti opioidit saattavat myös aiheuttaa kipua (17). Opioidien aiheuttama hyperalgesia (opioid-induced hyperalgesia, OIH) ja opioiditoleranssi ovat neurobiologisesti monimutkaisia ilmiöitä, mutta NMDA-reseptoreilla on osuutensa niiden kehittämisessä. Vuonna 2014 julkaistussa katsauksessa arvioitiin ketamiinin vaikutusta OIH:n estoon. Kymmenestä ketamiinin tehoa OIH:n estossa selvittävästä tutkimuksesta viisi puolsi ketamiinin käyttöä, mutta viidessä tutkimuksessa ketamiinin tehoa OIH:n estossa ei voitu osoittaa (18). Jatkotutkimuksiin olisi hyödyllistä selvittää, mikä on ketamiinin rooli OIH:n estossa eri potilasryhmissä. Ketamiinin hyödyllisyydestä on jonkin verran näyttöä opioidiriippuvaisten potilaiden akuutin kivun hoidossa (19,20).

Leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa ketamiini vähentää vahvan opioidin tarvetta noin 20–40 % sekä potilaan kokemaa kipua ja leikkauksenjälkeistä pahoinvointia (7–13). Vuonna 2014 julkaistun meta-analyysin mukaan laskimoon annetun ketamiinin on todettu pienentävän myös pitkittyneen leikkauksenjälkeisen kivun riskiä 25 %:lla kolmen ja jopa 30 %:lla kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta, kun sitä verrattiin lumelääkkeeseen (14). Kyseisessä meta-analyysissä mukana olleet tutkimukset olivat suhteellisen tuoreita ja käsittivät ortopedisia, rintaelinkirurgisia, gynekologisia ja vatsaelinkirurgisia potilaita.

Ketamiinin perioperatiivisesta käytöstä leikkauksenjälkeisen kivun vähentämiseksi on julkaistu runsaasti tutkimuksia ja katsausartikkeleita (7–13). ”Keittokirjaohjetta” käytännön työhön on kuitenkin vaikea laatia, koska yksittäisissä tutkimuksissa tutkimusasetelmat (leikkaustyyppi, ketamiinin antamisreitti, annos ja antamisen kesto) ovat olleet varsin vaihtelevia. Ilmeisesti paras hyöty saadaan kuitenkin laskimoon annetulla ketamiinilla (7–13).

Käytämme ketamiinia kivun hoidon tehostamiseen niiden toimenpiteiden yhteydessä, joiden tiedetään aiheuttavan kovaa kipua, esimerkiksi suurissa selkäleikkauksissa ja rintaelinkirurgiassa. Ketamiini valitaan osaksi kivun



KUVA. Sentraalisen herkistymisen mekanismit. Lepotilassa magnesium-ioni sulkee NMDA-reseptorin eikä kalsiumia pääse solun sisään. NMDA-reseptori aktivoituu glutamaatin sitoutuessa, jolloin NMDA-reseptorin muoto muuttuu ja kalsium-ionit pääsevät virtaamaan solun sisään. Solunsisäinen kalsium käynnistää typpioksidin tuotannon, mikä aktivoi joukon toisiohettejä. Tämä tapahtumasarja saa aikaan selkäytimen takasarven wide dynamic range -hermosolujen ylivirittymisen (wind-up) ja mahdollisesti myös pitkäaikaisen potentioivan synergistisen vaikutuksen (long-term potentiation, LTP) (15). Samalla kipua estävien hermosolujen toiminta vähenee. Myös mikroglia aktivoituu, mikä edelleen voimistaa kipusignaalia. Vastaavia muutoksia tapahtuu aivoissa. Näin kehitty keskushermoston herkistyminen kivulle (16). Ketamiini estää NMDA-reseptoreiden aktivaatiota kiinnittymällä NMDA-reseptorissa PCP:n eli fensykliidiinin sitoutumiskohtaan. Ketamiini tukkii reseptorin ja kalsiumin virtaus solun sisään estyy. Ketamiini estää näin kipuaistimuksen syntyä ja sentraalisen herkistymisen kehittymistä keskushermostossa.

hoitoa etenkin niille leikkauspotilaille, jotka kärsivät pitkittyneestä kivusta jo ennen leikkausta tai joiden lääkityksenä on vahva opioidi tai neuropaattisen kivun lääke. Myös päihteen väärinkäyttäjät hyötynevät ketamiinin antamisesta yleisanestesian aikana (19,20).

Toistaiseksi ei tiedetä ihanteellista S-ketamiinannosta, jolla saataisiin paras hyöty ja jolla haitat pysyisivät kohtuullisina leikkauksen jälkeisen akuutin kivun hoidossa. Tavallisesti S-ketamiinia annetaan leikkauksen alussa ennen viiltoa 0,5 mg/kg boluksena laskimoon, ja antamista jatketaan leikkauksen aikana jatkuvana infusio-

na haavan sulkuun asti. Tutkimuksissa infusio- nopeus on ollut 2–10 µg/kg/min (7–14). Kivun vähenemisen kannalta leikkauksen aikana annettu S-ketamiinin kokonaisannos saattaa olla tärkeämpi kuin annostelukaavion tarkat yksityiskohdat. Vuonna 2006 julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan lisätehoa kivunlievitykseen ei enää vaikuta tulevan, kun laskimoon annetun ketamiinin vuorokausiannos ylittää 30 mg (10).

Ketamiinin antaminen lisää EEG-aktiivisuutta yleisanestesian aikana ja sekoittaa siten anestesian syvyyden arvioimista siihen perustuvilla mittareilla (entropia, BIS).

Ydinasiat

- ▶ Ketamiini vähentää kipua ja vahvan opioidilääkityksen tarvetta leikkauksen jälkeen.
- ▶ Paras hyöty ketamiinista saataneen antamalla sitä laskimoon.
- ▶ Ihanteellinen annos kipua lievittävän vaikutuksen aikaan saamiseksi on vielä vaikiintumatta.
- ▶ Ketamiinin keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset ovat luultua vähäisempiä.

Ketamiinin yhdistämisestä opioidi-kipupumppuun (PCA, patient controlled analgesia, menetelmä jossa potilas annostelee ohjelmoidun pumpun avulla itse kipulääkettä laskimoon) on muutamia positiivisia tutkimuksia. Omassa toimintakulttuurissamme pidämme yksinkertaisempaa ja kenties turvallisempaa kuin antaa ketamiini erikseen joko erillisenä infuusiona laskimoon tai suun kautta, mikäli sitä halutaan jatkaa osastohoidon aikana. Näin mahdolliset haittavaikutukset on helpompi jäljittää.

Muut annostelureitit

Kun ketamiinin käyttö kivun hoidossa on yleistyntynyt, on kiinnostuttu myös sen ottamisesta suun kautta esimerkiksi loppuvaiheen vaikean syöpäkipun hoidossa. Kehitteillä on suun kautta otettava ketamiinivalmiste (21). Myös ottamista nenäsuihkeena on tutkittu. Nykyisin peroraalisesti käytetään suomensisäiseen käyttöön tarkoitettua ketamiiniliuosta nesteeseen sekoitettuna (esimerkiksi mehu, vesi, kolajuoma). Ketamiiniliuos sekoitettuna mehuun tai veteen muodostaa hyvin happaman liuoksen (pH 3–5), ja kiillevaurioiden estämiseksi suu on huuhdeltava ketamiinin ottamisen jälkeen. Suun kautta otetun ketamiinin käyttöä rajoittaa kuitenkin sen pieni hyötyosuus, joka raseemisella ketamiinilla on 17–24 % ja S-ketamiinilla vain 8–11 % (6). Suun kautta otetun ketamiinin vaikutus alkaa noin 15–30 minuutin kulut-

tua ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 40–55 minuutin kuluttua ottamisesta (3).

Käytämme peroraalista ketamiinia potilaille, joilla suuret opioidiannokset yhdessä tulehduskipulääkkeiden ja parasetamolien kanssa eivät ole riittävästi lievittäneet poikkeuksellisen vaikeaa leikkauksenjälkeistä kipua vuodeosastohoidon aikana. S-ketamiinia on tällöin määrätty lisäkipulääkkeeksi otettavaksi vuodeosastolla suun kautta 20–50 mg:n annoksena 2–4 kertaa vuorokaudessa. Kahdesti päivässä otettu S-ketamiini tai sen aineenvaihduntatuotteet eivät kumuloidu elimistöön (3).

Ketamiinilla voidaan hoitaa myös kotona olevan potilaan vaikeaa kiputilaa, esimerkiksi loppuvaiheen syöpään liittyvää kipua, johon liittyy suuri opioiditoleranssi ja mahdollisesti neuropaattinen kipu. Tällöin on huomioitava, että ruiskevalmisteen myyntilupa rajaa sen käytön vain sairaalaan tai ensihoitoyksiköihin ainoastaan anesthesiologian erikoislääkärin annostelevana tai hänen valvonnassaan annettuna. Fimea on myöntänyt syöpäkipun hoitoon perehtyneille lääkäreille joitakin lääkärikohtaisia erityislupia ketamiinin käyttöön potilaille, joiden vaikeaa syöpäkipua hoidetaan sairaalan ulkopuolella. Tässä käyttötarkoituksessa ongelma voi muodostua hoidon kustannukset, koska valmisteella ei ole Kela-korvattavuutta.

Ketamiinin antaminen selkäyttimeen tai epiduraalisesti aikuispotilaille leikkauksenjälkeisen kivun hoidossa ei mielestämme ole perusteltua mahdollisen neurotoksisuuden takia. Loppuvaiheen syöpäkipun hoidossa olemme kuitenkin käyttäneet ketamiinia tarvittaessa osana intratekaalista puudute- ja opioidi-infuusiota. Lapsille ketamiinia annetaan varsin yleisesti tehostamaan sakraalipuudutuksen vaikutusta, eikä neurotoksisuus vaikuta olevan ongelma.

Haittavaikutukset

Ketamiinin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat syljenerityksen lisääntyminen, aistiharhat, painajaiset, pahoinvointi ja oksentelu. S-ketamiini aiheuttaa vähemmän haittavaikutuksia kuin raseeminen ketamiini (22). Keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset, kuten aistihar-

hat, kaksoiskuvat ja sedaatio ovat tavanomaisesti rajoittaneet ketamiinin käyttöä. Kivunhoitoon käytettyjen pienten annosten yhteydessä haittavaikutusten esiintymisessä ei useissa tutkimuksissa ole ollut eroa lumelääkitykseen verrattuna (7–11). Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia voidaan vähentää yhdistämällä ketamiiniin pieni annos bentsodiatsepiinia, kuten diatsepaamia tai alfa-2-agonistia, esimerkiksi deksmedetomidiniä (11,23,24).

Ketamiinin kipulääkekäytön keskushermostohaittavaikutusten NNH:n (number needed to harm) on arvioitu olevan 21, kun potilaat leikataan puudutuksessa ilman bentsodiatsepiinia (9). Vastaavasti NNH oli 257 niillä tutkittavilla, jotka olivat saaneet ketamiinin lisäksi bentsodiatsepiinia ja joiden toimenpide suoritettiin yleisanestesiassa. Tämän perusteella voidaan siis olettaa, että yleisanestesiassa annettu ketamiini aiheuttaa harvoin keskushermostohaittavaikutuksia. Ketamiini vähentää myös leikkauksen jälkeistä pahoinvointia ja oksentelua, koska leikkauksen jälkeinen opioidintarve ja siten myös opioidien haittavaikutukset vähenevät (10).

Päihdekäyttö

Suomessa ketamiinin käyttö päihteenä ei toistaiseksi ole ollut ongelma: poliisin antamien tietojen mukaan sitä on esiintynyt vain yksittäistapauksissa. Iso-Britanniassa ja Aasiassa ketamiinista on 1990-luvulta alkaen tullut erittäin suosittu huumausaine sen aiheuttamien aistiharhojen ja dissosiaatiokokemusten takia. Huumausainekäytössä ketamiinia usein inhaloidaan, otetaan jauheena nenään tai ruiskutetaan lihakseen. Päihdekäytön mahdollisuus kannattaa pitää mielessä, kun hoidetaan esimerkiksi potilaita, jotka kärsivät muusta kuin syövän aiheuttamasta kroonisesta kivusta tai kun ketamiinia käytetään toistuvasti masennuksen hoidossa.

Ketamiinin väärinkäyttäjillä tavataan haittavaikutuksia, joita ei lääketieteellisessä käytössä esiinny. Näissä tapauksissa väärinkäyttö on jatkunut pitkään ja päivittäiset annokset ovat olleet erittäin suuria, jopa useita grammoja päivässä. Pitkäaikainen ketamiinin käyttö suurina annoksina aiheuttaa virtsatieongelmia, kuten tihen-

tynyttä virtsaamisen tarvetta, kipua virtsatessa ja verivirtsaisuutta. Ketamiinin aiheuttamassa haavaisessa virtsarakkotulehduksessa virtsateitä peittävässä epiteelissä nähdään haavaumia ja arpeutumista. Myös maha-suolikanava saattaa vaurioitua massiivisen päihdekäytön seurauksena (25,26). Näiden haittavaikutusten mahdollisuus on siis hyvä pitää mielessä, jos ketamiinia käytetään pitkäaikaisesti syöpäkipun tai muun kroonisen kivun hoidossa tai sen käyttö esimerkiksi masennuksen hoidossa toistettavain annoksin lisääntyy voimakkaasti.

Lopuksi

Laskimoon pienenä annoksena annettu ketamiini vähentää leikkauksen jälkeistä kipua ja vahvan opioidilääkityksen tarvetta. Lisäksi ketamiini saattaa vähentää leikkauksen jälkeistä hyperalgesiaa ja estää opioiditoleranssin kehittymistä. S-ketamiinin ihanteellista annosta tähän käyttötarkoitukseen ei vielä tiedetä, mutta yleisesti käytetty annostus on noin 0,5–1 mg potilaan painokiloa kohti vuorokaudessa. Lisätutkimuksilla tulisi tarkentaa ihanteellista annostelua ja selvittää, ketkä ovat herkkiä ketamiinin haittavaikutuksille tai hyötyykö jokin tietty potilasryhmä erityisesti ketamiinin kipua lievittävästä vaikutuksesta. Ketamiinin käyttöä kivun hoidossa ovat rajoittaneet sen keskushermostoon kohdistuvat haittavaikutukset (aistiharhat, sedaatio ja kaksoiskuvat), joiden merkitys kipua lievittäviä annoksia käytettäessä lienee luultua vähäisempi. ■

ELINA BRINCK, LL, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, vs. osastonlääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS, ATeK, perioperatiivinen linja, Töölön sairaala

VESA KONTINEN, dosentti, anesthesiologian ja tehohoidon erikoislääkäri, ylilääkäri
Helsingin yliopisto ja HYKS, ATeK, perioperatiivinen linja, Jorvin sairaala

SIDONNAISUUDET

Elina Brinck: Apuraha (Suomen anesthesiologiyhdistys, Suomen kivuntutkimusyhdystys), luentopalkkio (Orion Pharma)
Vesa Kontinen: Luentopalkkio (Grünenthal, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Orion, Pfizer, Steripolar)

KIRJALLISUUTTA

1. Dorandeu F. Happy 50th anniversary ketamine. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:369.
2. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, ym. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth* 1996;77:625–31.
3. 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.
4. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, ym. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol* 2009;49:957–64.
5. Hijazi Y, Boulier R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:853–8.
6. Fanta S, Kinnunen M, Backman JT, Kalso E. Population pharmacokinetics of S-ketamine and norketamine in healthy volunteers after intravenous and oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:441–7.
7. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111–25.
8. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.
9. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61–70.
10. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004603.
11. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23.
12. 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 Med* 2015;16:383–403.
13. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. *Pain* 2016;157:2854–64.
14. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1199–213.
15. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
16. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2–15.
17. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213–7.
18. Rivosecchi RM, Rice MJ, Smithburger PL, ym. An evidence-based systematic review of remifentanyl associated opioid-induced hyperalgesia. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:587–603.
19. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, ym. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency. A randomized, blinded trial. *Pain* 2017;158:463–70.
20. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, ym. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010;113:639–46.
21. Chong C, Schug SA, Page-Sharp M, ym. Development of a sublingual/oral formulation of ketamine for use in neuropathic pain: preliminary findings from a three-way randomized, cross-over study. *Clin Drug Investig* 2009;29:317–24.
22. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, ym. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993;70:666–71.
23. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, ym. Ketamine: use in anesthesia. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:381–9.
24. Levänen J, Mäkelä ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995;82:1117–25.
25. Myers FA Jr, Bluth MH, Cheung WW. Ketamine: a cause of urinary tract dysfunction. *Clin Lab Med* 2016;36:721–44.
26. Bokor G, Anderson PD. Ketamine: an update on its abuse. *J Pharm Pract* 2014;27:582–6.

SUMMARY

Ketamine in the treatment of acute pain

Ketamine is an old anesthetic agent that relieves pain by reducing central sensitization in the central nervous system. This is advantageous for patients suffering from severe pain prior to surgery or are using a strong opioid. The S enantiomer of ketamine used for anesthesia is more powerful than racemic ketamine. The ideal dose of ketamine for pain relief is not yet known, and its adverse effects on the central nervous system, including hallucinations, sedation, and diplopia have limited its use in pain management. The significance of these effects at low doses is probably less than expected, particularly if benzodiazepines or an alpha-2 agonist, such as dexmedetomidine, are administered in addition to ketamine.