

Aleksandra Kotlińska-Lemieszek, Jacek Łuczak, Ewa Bączyk

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Miejsce ketaminy w leczeniu bólu nowotworowego

Use of ketamine in the treatment cancer pain

Streszczenie

Na podstawie danych piśmiennictwa i badań własnych autorzy przedstawili charakterystykę i zastosowanie ketaminy — antagonisty receptora NMDA — leku, który wykazuje dużą skuteczność w tzw. „bólach opornych na morfinę”. Artykuł zawiera rekomendacje dotyczące stosowania ketaminy w dawkach subanestetycznych u pacjentów z nieuśmierzonym bólem nowotworowym leczonych zgodnie z zasadami Światowej Organizacji Zdrowia.

Słowa kluczowe: ketamina, antagonist receptoru NMDA, ból neuropatyczny, ból nowotworowy oporny na morfinę

Abstract

The authors present the characteristics and the clinical use of ketamine — the NMDA receptor antagonist — the drug of high efficacy in pain “resistant” to morphine — on the basis of the literature and the own experience. The article contains the recommendation concerning the use of ketamine in subanaesthetic doses in patients with cancer pain that does not respond to treatment according to the WHO principles.

Key words: ketamine, NMDA antagonists, neuropathic pain, opioid resistant cancer pain

Wstęp

Ketamina jest środkiem anestetycznym znanym i stosowanym od 1965 roku. Główną cechą odróżniającą ten lek — obecnie w anestezjologii stosowany rzadziej — od innych anestetyków, jest działanie stymulujące na układ krążenia oraz zachowanie perfuzji ważnych dla życia narządów wewnętrznych, co stanowi o jej przydatności u pacjentów w stanie wstrząsu oraz w złym stanie ogólnym, m.in. w przebiegu choroby nowotworowej. Ketamina stosowana w dawkach subanestetycznych (1/5–1/9 dawki anestetycznej) posiada silne właściwości analgetyczne, a praktycznie prawie nie wykazuje samodzielnego działania depresyjnego na ośrodek oddechowy. Nie powoduje też istotnych zmian w czynności serca i poziomie ciśnienia tętniczego krwi.

Mechanizm działania przeciwbólowego

Ketamina jest niekompetycyjnym antagonistą receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*) [1], receptora, który odgrywa kluczową rolę w rozwoju szeregu zjawisk związanych z bólem przewlekłym, warunkujących niższą wrażliwość bólu na leki opioidowe, oraz w rozwoju tolerancji na morfinę. Działanie przeciwbólowe zawdzięcza blokowaniu kanału Ca^{2+} związanego z receptorem NMDA, które następuje po połączeniu ketaminy z tzw. miejscem fencyklidyny (PCP, *phencyclidine*) [2]. Podobne właściwości posiada główny metabolit ketaminy — norketamina [3, 4].

Działanie ketaminy związane z przyłączeniem do miejsca PCP obserwuje się wyłącznie w sytuacji, gdy kanał jonowy (w prawidłowych warunkach zablo-

Adres do korespondencji: dr med. Aleksandra Kotlińska-Lemieszek

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej AM im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Osiedle Rusa 25 A, 61–245 Poznań, e-mail: aleksandra.kotlinska-lemieszek@oncology.am.poznan.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 1, 61–70
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

kowany przez jony Mg^{2+}) zostaje otwarty po zadzia-
łaniu bodźca nocyceptywnego [5, 6]. W ostatnich
latach wskazuje się na możliwość oddziaływania ke-
taminy na receptor NMDA również po połączeniu
z innym niż PCP miejscem związanym z błoną ko-
mórkową, a proces ten zachodzi przy zamkniętym
kanale jonowym tego receptora [7].

W wielu badaniach, prowadzonych już od po-
czątku lat 80., donoszono o wpływie ketaminy na
receptory opioidowe μ , κ i σ [8–11]. Analizując
te i późniejsze próby, wydaje się, że oddziaływanie
to ma charakter złożony. Jedną z koncepcji zakłada,
że ketamina posiada właściwości antagonistyczne
w stosunku do receptora μ oraz agonistyczne
w stosunku do receptora κ [9]. Zagadnienie to jest
nadal przedmiotem dyskusji. W świetle dostępnych
badań należy przyjąć, że oddziaływanie ketaminy
na receptory opioidowe, podobnie jak mało pozna-
ne powinowactwo do receptorów muskarynowych
[10, 11] i układów monoaminergicznym [12], od-
grywa jedynie drugoplanową rolę w mechanizmie
analgetycznego działania ketaminy. Powinowactwo
do receptora σ prowadzi do wystąpienia niepożąda-
nych — psychozomimetycznych — objawów, przy
czym izomer S(+) odpowiedzialny za działanie anal-
getyczne (patrz dalej) ma mniejsze powinowactwo
niż R(-) [13]. Podobnie jak działanie przeciwbólo-
we, również działanie anestetyczne ketaminy odby-
wa się poprzez blokowanie receptorów NMDA. W od-
różnieniu od innych leków wywołujących anestezję
ketamina nie oddziałuje na receptory GABA [14].

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne ketaminy

Większość dostępnych na rynku preparatów ke-
taminy stanowi mieszaninę racemiczną izomeru S(+)
i R(-). Oba izomery posiadają odmienne właściwo-
ści (tab. 1) [11, 13, 15].

Na rynku zachodnim dostępna jest już ketamina
w postaci wyizolowanego izomeru S. Lek ten jest
jednak około 10 razy droższy, przez co zastosowa-

nie ketaminy w zwalczaniu bólu nowotworowego,
paradoksalnie, zmalało.

Ketamina jest związkiem o wysokiej lipofilności,
co zapewnia szybkie przenikanie leku przez barierę
krew-mózg i rozprzestrzenianie w strukturach ośro-
dkowego układu nerwowego. Początek działania prze-
ciwbólowego obserwuje się już 30 s po podaniu
dożylnym, po 15 min po podaniu domięśniowym
oraz po 30 min po podaniu doustnym [16].

Ketamina jest metabolizowana w wątrobie począt-
kowo do aktywnego metabolitu norketaminy (patrz
niżej) przy udziale cytochromu P-450 — głównie frakcji
CYP3A4, mniejszą rolę odgrywają izoenzymy CYP2B6
i CYP2C9 [17]. W dalszym etapie jej pochodne ulegają
hydroksylacji oraz sprzężeniu z kwasem glukuronowym,
po czym są wydalane z moczem. Okres półtrwania
ketaminy waha się w granicach 1–3 godzin.

W przeszłości sugerowano, że przy przewlekłym
stosowaniu tego leku obserwuje się przyspieszenie
procesów metabolicznych, indukowane przez samą
ketaminę [18], inny autor wskazywał na możliwość
rozwoju tolerancji [19]. Zagadnienie to nie zostało
dotychczas rozstrzygnięte.

Dostępność biologiczna po podaniu domięśni-
wym jest wysoka i wynosi 93%, natomiast niska po
podaniu doustnym (ok. 16%) [16], jednak przy za-
stosowaniu tej drogi podawania leku działanie keta-
miny wspomaga jej aktywny główny metabolit —
norketamina, której właściwości analgetyczne od-
powiadają 1/5–1/3 siły działania ketaminy. Dzięki
efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę stężenie
norketaminy po podaniu doustnym przekracza
4-krotnie stężenie ketaminy, dlatego metabolit ten
przyczynia się w zasadniczy sposób do całkowitego
efektu przeciwbólowego u chorych otrzymujących
ketaminę doustnie. W badaniu przeprowadzonym
wśród ochotników stwierdzono, że działanie przeciw-
bólowe ketaminy występuje przy stężeniu w surowicy
przekraczającym 150 ng/ml po podaniu domięśni-
wym oraz przy niskich wartościach — 40 ng/ml — po
podaniu doustnym, przy wartościach norketaminy
wynoszących odpowiednio: 55 i 160 ng/ml [16].

Tabela 1. Różnice właściwości izomeru S(+) i R(-)-ketaminy na podstawie przeprowadzonych badań
Table 1. Different characteristics of S(+) and R(-) ketamine isomers

	Izomer S(+)	Izomer R(-)
Powinowactwo do receptorów	3-krotnie wyższe powinowactwo do receptorów NMDA	Oddziaływanie w stosunku do receptorów σ niewielkie, jednak silniejsze niż S(+)
Działanie	3-krotnie silniejsze działanie analgetyczne, 1,5-krotnie silniejsze działanie anestetyczne	Więcej działań niepożądanych w postaci pobudzenia i reakcji psychozomimetycznych

Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych ketaminą w dawkach subanestetycznych, to przede wszystkim: złe samopoczucie, uczucie zmęczenia, senność, nieprzyjemne, przerażające sny, dezorientacja, splątanie toku myślenia i halucynacje. Z innych, sporadycznie występujących działań niepożądanych opisywano nadmierną produkcję śliny, ruchy mimowolne, podwójne widzenie, oczopląs i bezsenna [20]. Autorzy niniejszego opracowania znają przypadki 2 chorych, u których po podaniu ketaminy wystąpiła depresja oddechowa ([21] i doświadczenia własne). Ketamina wywiera niewielki wpływ na ośrodek oddechowy, jednak po podaniu jej pacjentom leczonym morfiną lub otrzymującym morfinę jednocześnie doraźnie należy liczyć się z możliwością wystąpienia depresji oddechowej, możliwej do odwrócenia po zastosowaniu naloksonu. Ketamina zmniejsza prawdopodobnie tolerancję ośrodka oddechowego na działanie opioidów, dlatego też nalokson jest skutecznym w odwracaniu tego działania.

U pacjentów otrzymujących ketaminę podskórnie odrębnym problemem jest opisywany przez niektórych autorów odczyn zapalny w miejscu wkłucia igły [20]. Można tego uniknąć poprzez stosowanie ketaminy w stężeniu nieprzekraczającym 10 mg/ml.

W celu zapobiegania takim działaniom niepożądanym, jak: nieprzyjemne sny, złe samopoczucie, halucynacje i pobudzenie, konieczne jest stosowanie u wszystkich chorych leku z grupy benzodiazepin: midazolamu lub diazepamu, chociaż należy pamiętać, że leki te zwiększają ryzyko wystąpienia senności i depresji oddechowej. Innym lekiem stosowanym profilaktycznie oraz w przypadku wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, przykrych snów lub halucynacji u chorych leczonych ketaminą jest haloperidol.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do leczenia ketaminą są nieliczne. Za przeciwwskazanie bezwzględne uznaje się wzmożone ciśnienie śródczaszkowe (ketamina zwiększa przepływ krwi przez naczynia mózgowe). Nie zaleca się stosowania tego leku u pacjentów z padaczką. Opisano działanie wyzwalające napady drgawek u tych chorych, zwłaszcza leczonych jednocześnie aminofiliną. Dodatkowym względnym przeciwwskazaniem jest występowanie nadciśnienia tętniczego.

Interakcje

Interakcje ketaminy z lekami przeciwbólowymi i innymi są słabo poznane. Do leków, które hamują aktywność izoenzymów cytochromu P-450 biorących udział w przekształceniu ketaminy w norketaminę, należą m.in. midazolam, omeprazol, ketokonazol, ritonawir, paroksetyna i fluoksetyna. Takie leki jak deksametazon i karbamazepina wpływają na przyspieszenie metabolizmu ketaminy.

Wczesne i obecne doświadczenia w leczeniu bólu nowotworowego

Sadove i Slogoff zwrócili uwagę na działanie analgetyczne ketaminy zastosowanej w dawkach subanestetycznych na początku lat 70. [19, 22]. Ten ostatni badacz stosował ketaminę w dawce odpowiadającej 1/15 dawki anestetycznej w celu krótkiej analgezji, m.in. przy zmianie opatrunków u pacjentów z ranami po oparzeniu. W następnych latach pojawiły się liczne doniesienia na temat zastosowania ketaminy jako środka zapewniającego skuteczną analgezję w okresie pooperacyjnym [23–26]. W większości tych badań ketaminę stosowano w ciągłym wlewie dożylnym. Pierwsze doniesienia poświęcone leczeniu bólu neuropatycznego nienowotworowego-fantomowego, neuralgii po półpaścu oraz innych zespołów bólu neuropatycznego opublikowano w połowie lat 90. [27–29]. W pracach tych oraz w licznych doniesieniach, które opublikowano w latach następnych, zarówno doświadczalnych, jak i klinicznych, wykazano, iż ketamina jest lekiem skutecznym w zwalczaniu objawów charakterystycznych dla bólu neuropatycznego, które cechuje mała wrażliwość na leki opioidowe, takich jak mechaniczna i termiczna alodynia, mechaniczna i termiczna hiperalgezia oraz zjawisko nakręcania (*wind-up*) [28–31]. Na początku lat 90. pojawiły się również badania dotyczące doustnego stosowania preparatu ketaminy m.in. w premedykacji u dzieci [32].

Zagadnienie zastosowania ketaminy w leczeniu opornego na morfinę bólu nowotworowego poruszono jedynie w nielicznych opracowaniach. W większości są to opisy pojedynczych przypadków lub retrospektywnych, niekontrolowanych badań przeprowadzonych wśród małych liczebnie grup pacjentów. Poniżej przedstawiono tylko wybrane prace.

Pierwsze doniesienie na temat zastosowania ketaminy u chorych z trudnym do uśmierzania bólem

nowotworowym przedstawili Mankowitz i wsp. w 1982 roku [33]. Autorzy zastosowali ketaminę zewnątrzoponowo w dawce 4 mg u 7 chorych, uzyskując u wszystkich zmniejszenie nasilenia bólu. Badanie to dotyczyło jednak tylko jednorazowego podania leku. W 1990 roku ukazała się pierwsza, często cytowana praca Oshima i wsp. [20], dotycząca leczenia bólu nowotworowego, w której przedstawiono efekty leczenia ketaminą stosowaną we wlewie podskórnym w dawce 2,5–15 mg/h. Wszystkich pacjentów uprzednio nieskutecznie leczono morfiną lub pentazocyną. Spośród 18 chorych objętych badaniem u 13 uzyskano bardzo dobry efekt przeciwbólowy, u 3 chorych nie było efektu, u 2 — efekt oceniono jako dyskusyjny. Spośród działań niepożądanych obserwowano odczyny w miejscu wkłucia igły podskórnej u 6 chorych, u 2 osób stwierdzono nadmierne ślinienie. Nie stwierdzono podawanych najczęściej przez innych autorów działań niepożądanych w postaci senności i splątania, natomiast u 2 chorych odnotowano rzadko po ketaminie występującą bezsenność.

W tym samym roku (1990) Łuczak i wsp. przedstawili po raz pierwszy wyniki własnych doświadczeń z zastosowaniem ketaminy, dotyczące chorych, którym podawano ten lek dożylnie przed zabiegami pielęgnacyjnymi (toaleta pacjentów, opatrywanie owrzodzeń, odleżyn itd.) oraz w celu szybkiego przerwania bólu przebijającego [34]. Na konferencji przedstawiono pojedyncze przypadki stosowania ketaminy w sposób przewlekły, regularny w postaci wlewów podskórnych w dawkach 60–180 mg/d.

W badaniu przedstawionym przez Sosnowskiego na VII Kongresie Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu w Paryżu w 1993 roku 8 cho-

rym z bólem nowotworowym leczonym morfiną podawaną dożylnie w dawkach 100–600 mg/d., u których terapia ta przestała przynosić oczekiwany efekt (VAS > 5/10 u wszystkich chorych), podano jednorazowo dożylnie 2,5 mg ketaminy [35]. W grupie tej odnotowano przypadki 3 chorych z bólem neuropatycznym, 3 — z bólami kostnymi, 2 — z bólami tenesmoidalnymi. U 7 osób (z wyjątkiem 1 chorego z bólem tenesmoidalnym) ból się zmniejszył (VAS < 2/10), efekt utrzymywał się od 30 minut do 4 godzin. U chorych tych stosowano następnie ketaminę w postaci wlewu podskórnego w dawce 1,5 mg/kg/d., w skojarzeniu z morfiną — w dawce zmniejszonej o połowę (przez średnio 13 dni). Autorzy nie przytaczają danych na temat działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Mercadante i wsp. przeprowadzili badanie kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby w grupie 10 chorych z bólem nowotworowym nieuśmierzonym pomimo leczenia morfiną w dawkach 90–600 mg/d. [49]. U 7 osób przyczynę bólu stanowił naciek nowotworowy splotu ramiennego lub łędźwiowo-krzyżowego (u 1 chorego dodatkowo występowały bolesne kurcze odbyticy), a u pozostałych — kompresja rdzenia, naciekanie ściany klatki piersiowej, przerzuty do kręgosłupa i przestrzeni zewnątrzoponowej. Wszystkim chorym ketaminę podawano dożylnie w 2 dawkach — 0,25 i 0,50 mg/kg — po obu zaobserwowano zmniejszenie natężenia bólu. Działanie to było wyraźniejsze w przypadku większej dawki i utrzymywało się przez cały okres badania (180 min). Uczucie senności występowało u wszystkich chorych po podaniu obu dawek, o większym nasileniu po większych dawkach. U 4 chorych pojawiły się halucynacje, u 2 — uczucie nieprzyjemnej

Tabela 2. Badania dotyczące skuteczności ketaminy w zespołach bólu nowotworowego trudnego do leczenia nieopisane w artykule

Table 2. Studies considering the effectiveness of ketamine in neoplastic pain syndromes difficult to treat (studies not described in this article)

Autor	Liczba chorych objętych badaniem	Dawki ketaminy	Droga podania	Efekt przeciwbólowy
Ogawa S. i wsp. [36]	15	42–480 mg/d.	<i>ivci</i>	1–48 dni (średnio 18)
Łuczak J. i wsp. [21]	32	60–300 mg/d. <i>p.o.</i> 50–700 mg/d. <i>s.c.</i>	<i>s.c., scci, p.o., ed</i>	Efekt dobry i bardzo dobry (75%) Efekt częściowy (19%) 6% — brak efektu
Edmonds P. i Davis C. [37]	10	240–480 mg/d.	<i>scci</i>	Poprawa znacząca (4 chorych), umiarkowana (2 osoby); 1–40 dni (średnio 8)
Shima Y. i wsp. [38]	14	48–450 mg/d.	<i>scci, ivci</i>	Efekt dobry (11 chorych)
Harvey F., Davies A.N. [39]	7	50–200 mg/d.	<i>p.o.</i>	Efekt dobry (4 osoby), brak (1 osoba)
Bell R.F. [40]	3	1 mg/kg/d.	<i>scci</i>	Efekt dobry

scci, ivci (subcutaneous continuous infusion, intravenous continuous infusion) — ciągła infuzja podskórna i dożylna

Tabela 3. Prace kazuistyczne dotyczące chorych z bólem nowotworowym leczonych ketaminą
Table 3. Case reports on the treatment of neoplastic pain with ketamine

Autor	Diagnoza	Dawki ketaminy	Droga podania	Dobry efekt przeciwbólowy (czas)
Laird D., Lovel T. [41]	Rak gruczołu piersiowego, naciekanie skóry	0,25–0,5 mg/kg/h (dawkę morfiny zmniejszono z 10 do 1 g/d.!)	s.c.	48 dni (do śmierci chorego)
Twycross R.G. [42]	Rak jelita grubego — naciek obejmujący nerw kulszowy	60–300 mg/d., po 2 miesiącach dawkę zredukowano do 50 mg/d. — efekt przeciwbólowy się utrzymywał	scci	6 miesięcy
Clark J.L., Kalan G.E. [43]	Rak zatoki szczękowej	Bolus 50 mg, następnie infuzja 100–200 mg/h (duże dawki)	ivci	13 dni (do śmierci chorego)
Mercadante S. i wsp. [44]	Guz okolicy krzyżowej	150–400 mg/d. (dawkę morfiny zmniejszono z 5 g p.o. do 200 mg s.c.)	scci	13 miesięcy (do śmierci chorego)
Broadley K.E. i wsp. [45]	Glejak rdzenia	10–12,5 mg/h s.c., następnie 25–200 mg co 6 h p.o.	scci, p.o.	7 miesięcy (do czasu publikacji)
Wood T. i Sloan R. [46]	Astrocytoma	2 mg/kg/h	scci	18 dni (do śmierci chorego)
Fine P.G. [47]	Guz neuroektodermalny, kompresja rdzenia	Do 1 mg/min	i.v.	2 dni
Mitchell A.C. [48]	Rak szyjki macicy Rak gruczołu piersiowego, naciekanie splotu ramiennego	Doraźnie 5 mg 120–200 mg/d.	i.v. scci	4 h Ponad 3 tygodnie

„pustki w głowie”. Objawy te ustąpiły po podaniu 1 mg diazepamu dożylnie.

Na podstawie przeprowadzonego badania autorzy wysuwają wniosek, że ketamina podnosi skuteczność analgetyczną morfiny u pacjentów z trudnymi do leczenia zespołami bólu neuropatycznego. Jednak, zwłaszcza przy stosowaniu dużych dawek, należy brać pod uwagę działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak senność i halucynacje.

W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Jacksona i wsp. [44, 50] oceniano efekt działania ketaminy stosowanej w postaci 3–5-dniowego wlewu dożylnego w dawkach: 100, 300 i 500 mg/d. W grupie 39 chorych poddanych badaniu dobry efekt przeciwbólowy uzyskano u 14 spośród 23 osób z bólem o podłożu neuropatycznym oraz u 15 spośród 17 pacjentów z bólem somatycznym. Interesujący jest fakt, że nie uzyskano poprawy u żadnego z 3 badanych chorych z bólem trzewnym. U 5 osób nastąpił nawrót dolegliwości bólowych przed upływem 24 godzin, u pozostałych 24 (ok. 80%) — obserwowano utrzymywanie się efektu przeciwbólowego do (maksimum) 8 tygodni.

Doświadczenia własne

Spośród 64 pacjentów Kliniki Opieki Paliatywnej w Poznaniu, u których stosowano ketaminę w latach 1990–2002, najlicniejszą grupę stanowili chorzy z nowotworami miednicy mniejszej (22 chorych — w większości z rakiem szyjki macicy lub odbytnicy) oraz nowotworami płuc (11 osób). W badanej grupie były 33 kobiety i 31 mężczyzn w wieku 9–78 lat (średnia wieku chorych dorosłych wynosiła 50 lat). Stan sprawności pacjentów był niski i według skali Karnofsky’ego wynosił średnio poniżej 40% oraz według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) — średnio powyżej 3. U większości osób ból trudny do uśmierzania miał podłoże neuropatyczne — u ponad połowy był spowodowany uszkodzeniem splotu nerwowego, u 1/4 chorych — uciskiem na rdzeń kręgowy, u pozostałych — uszkodzeniem nerwu obwodowego lub guzem mózgu i rdzenia kręgowego. Wśród bólów o charakterze nocycetywnym opornych na leczenie występowały: bóle trzewne o charakterze bolesnych kurczów pęcherza i odbytnicy oraz bóle kostne nasilające się podczas ruchu. Natężenie bólu określone według wizualnej

skali analogowej wahało się w granicach 5–10 (średnio 8–9). Ketaminą leczono chorych, u których obserwowano brak efektu przeciwbólowego (VAS > 5, bóle umiarkowane i silne wg skali słownej), pomimo zwiększenia dawki morfiny o 50–200%, istniała konieczność podawania interwencyjnego morfiny i środków uspokajających drogą dożylną oraz w przypadku, gdy zwiększanie dawki morfiny (niekiedy również w zakresie < 300 mg/d.) nasilało działania niepożądane. Średni okres obserwacji wynosił 46 dni (2–195 dni). Zakres dawek morfiny w trakcie leczenia ketaminą w przeliczeniu na postać doustną wynosił 60–11 500 mg/d.; dawki ketaminy wynosiły 13–1478 mg/d. (mediana największych dawek stosowanych u chorych — 190 mg/d.). Leki stosowano drogą podskórną, doustną, dożylną i (u pojedynczych chorych we wcześniejszych latach) — zewnątrzoponową.

W badanej grupie uzyskano efekt oceniany jako całkowity u 64% pacjentów (byli to chorzy, u których zastosowanie ketaminy przyczyniło się do radykalnej poprawy efektu analgetycznego utrzymującego się przez cały okres leczenia — u większości chorych do końca życia), u 22% efekt leczenia oceniono jako częściowy (chorzy, u których leczenie było skuteczne, jednak zachodziła konieczność zwiększania dawek morfiny i ketaminy oraz okresowo — w czasie „wygasania” efektu danej dawki — podawania dawek interwencyjnych, niekiedy do 5–8 razy dziennie), u około 14% — leczenie było nieskuteczne. Niepowodzenie leczenia wiązało się z brakiem efektu analgetycznego lub wystąpieniem objawów niepożądanych, które uniemożliwiały kontynuowanie terapii, przede wszystkim uczucie silnej senności i splątania. Oceniając efekt leczenia w poszczególnych rodzajach bólu, w analizowanej grupie 64 chorych najlepszy efekt uzyskano u pacjentów z bólami neuropatycznymi ośrodkowymi (ucisk na rdzeń kręgowy i nowotwory OUN), dużą — chociaż nieco mniejszą niż w poprzedniej grupie — skuteczność odnotowano u osób z bólami neuropatycznymi obwodowymi (pleksopatie i uszkodzenie nerwów obwodowych). W wypadku bólów nocycyptywnych u wszystkich chorych z bólami kostnymi efekt oceniono jako przynajmniej częściowy, na co wpływało m.in. zaplanowanie właściwego postępowania interwencyjnego. W badanej grupie mniejszą skuteczność leczenia obserwowano u osób z bólami tenezmoidalnymi: u 2 spośród 8 chorych — efekt całkowity, u 3 — częściowy i u 3 — zły.

Niektórzy autorzy podkreślają, że u wybranych pacjentów już kilkudniowe leczenie ketaminą może wpłynąć na trwałą poprawę działania przeciwbólowego morfiny („uwrażliwienie bólu” na morfinę)

[44]. W badaniach przeprowadzonych przez autorów niniejszego artykułu u większości chorych leczenie ketaminą kontynuowano do końca życia. U wybranych osób, u których dołączenie ketaminy spowodowało szybką, radykalną poprawę efektu leczenia przeciwbólowego, podejmowano próbę zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia ketaminą, jednak tylko w przypadku 3 chorych postępowanie to nie prowadziło do nawrotu bólu.

Najczęstsze działanie niepożądane, jakim jest senność, obserwowano u 59% chorych (z oceny wyłączono ostatnie 3 dni życia pacjentów); u 23% — zaburzenie funkcji poznawczych i splątanie toku myślenia; u 14% — przykre sny, w pojedynczych przypadkach — pobudzenie i halucynacje. U większości chorych stosowano prewencyjnie midazolam, diazepam i/lub haloperidol. W przypadku wystąpienia złego samopoczucia, przykrych/przerazających snów, zaburzenia funkcji poznawczych i objawów splątania stosowano odpowiednio diazepam, midazolam lub haloperidol, co u większości chorych prowadziło do ustąpienia lub złagodzenia danego objawu, jednak jednocześnie nasilało uczucie senności. U 1 osoby 2-krotnie doszło do depresji oddechowej, która uległa odwróceniu po podaniu naloksonu (patrz: Działania niepożądane).

Poniżej opisano przypadki 2 chorych.

Pacjentka (47 lat) z rakiem szyjki macicy i bólem neuropatycznym odczuwanym w postaci parzenia na skórze oraz napadowo występującego gwałtownego bólu „przeszywającego” przez 6 miesięcy była leczona morfiną podawaną doustnie we wzrastających dawkach (do 1100 mg/d.), a następnie przez kolejne 3 miesiące morfiną w skojarzeniu z fentanyllem podawanym przezskórnie (do 200 µg/h). W chwili przyjęcia na oddział pacjentka była w złym stanie psychicznym, nasilenie bólu wynosiło VAS 8–9/10, podawane dodatkowo dawki morfiny były mało skuteczne, wywoływały natomiast znaczną senność. Zastosowanie morfiny w dawce 820 mg, 70 mg ketaminy oraz 8 mg midazolamu na dobę w postaci wstrzyknięć podskórnych przyniosło wyraźną poprawę (zmniejszenie częstości i nasilenia bólów przebijających). W ciągu kolejnych 5 dni dawki obu leków zwiększono odpowiednio do 1200 mg/d. oraz 105 mg/d., uzyskując pełny efekt przeciwbólowy. Z powodu znacznej senności powrócono do poprzednich małych dawek obu leków, przy czym efekt przeciwbólowy się utrzymywał. Pacjentka wróciła do domu, gdzie leczono ją stałymi dawkami morfiny i ketaminy, ustalonymi w trakcie hospitalizacji. Zmarła spokojnie w 50. dobie leczenia ketaminą.

U 34-letniego pacjenta z mięsakiem kości udowej, przerzutami do kości kręgosłupa i płuc wystąpi-

ły objawy kompresji rdzenia. Ból w obrębie klatki piersiowej po stronie prawej miał charakter bólu piekącego z towarzyszącą allodynią; napadowo występowały bóle przeszywające („kurczowe”) wzdłuż kończyny dolnej prawej (VAS 8–10). Po 2 tygodniach nieskutecznego leczenia z zastosowaniem morfiny (do 240 mg/d.), diklofenaku, amitryptyliny i klonazepamu dołączono ketaminę w dawce 90 mg/d. oraz midazolam w dawce 7,5 mg w postaci ciągłej infuzji podskórnej. Ból ustąpił w pierwszej dobie leczenia, jednak w celu zachowania efektu konieczne było stopniowe zwiększanie dawek leku — do 1030 mg morfiny i 255 mg ketaminy na dobę. Pacjent wymagał podawania dodatkowych dawek ketaminy przed zabiegami higienicznymi oraz w celu przerywania bólów przebijających. Zmarł po 4 miesiącach — w ciągu ostatnich 48 godzin życia dolegliwości bólowe znacznie się nasiliły, co wymagało eskalacji dawek ketaminy i morfiny.

Zalecenia praktyczne

Ketamina jest lekiem, który należy stosować po wyczerpaniu innych metod i sposobów leczenia bólu, z uwzględnieniem zamiany opioidów, dołączenia kolejnego leku adiuwantowego, metod anestetycznych, takich jak znieczulenie zewnątrzoponowe i podpajęczynówkowe oraz neurolyzy, lub przy braku zgody pacjenta na ich zastosowanie.

W poznańskiej Klinice Opieki Paliatywnej, która obejmuje opieką rocznie około 800–1000 pacjentów, leczenie ketaminą podejmuje się u około 7–10 (1%) chorych. U nieco większej liczby osób stosuje się ketaminę doraźnie w trakcie bolesnych zabiegów, co nierzadko obejmuje również podstawowe zabiegi pielęgnacyjne i higieniczne, transport chorych np. z przerzutami do kości kręgosłupa, u których często nawet najmniejsze poruszenie wywołuje bardzo silny ból.

Wskazania do leczenia ketaminą

Dotychczasowe obserwacje chorych w Klinice Opieki Paliatywnej w Poznaniu pozwalają na sformułowanie następujących wskazań do podjęcia próby leczenia ketaminą:

1. Występowanie umiarkowanego i silnego bólu stałego lub częstych napadów bólów przebijających, szczególnie o charakterze neuropatycznym, u chorych leczonych dużymi dawkami morfiny lub innego silnego opioidu oraz właściwymi dla danego rodzaju bólu lekami wspomagającymi.
2. Częste epizody bólów przebijających wymagające dożylnego podawania interwencyjnych dawek morfiny łącznie ze środkami uspokajającymi.

3. Występowanie bardzo nasilonych działań niepożądanych w trakcie zwiększania dawki morfiny (również przy dawkach < 300 mg/d.) — w tej grupie chorych podejmuje się w pierwszej kolejności próbę zastąpienia morfiny innym silnym opioidem (np. metadonem) lub np. leczenia skojarzonego mniejszą dawką morfiny w połączeniu podawanym przezskórnie fentanyllem.

Preparaty ketaminy oraz sposób przygotowania leku do podania doustnego i podskórnego

Ketamina jest dostępna wyłącznie w postaci preparatów przeznaczonych do podawania parenteralnego; fiołki o nazwie Ketanest 10 i Ketanest 50 (Parke-Davis, USA) zawierają 0,2 g/20 ml i 0,5 g/10 ml, ampułki o tej samej nazwie — 0,05 g/5 ml i 0,1 g/2 ml. Preparat o nazwie Calypsol (Gedeon Richter, Węgry) zawiera w ampułce 0,5 g/10 ml. W Klinice Opieki Paliatywnej ketaminę do podawania podskórnego i dożylnego przygotowuje się w jednej 20-mililitrowej strzykawce z morfiną, metoklopramidem, midazolamem lub haloperidolem oraz w zależności od potrzeby z buskolizyną, dimenhydrynatem i lewomepromazyną. Na podstawie wieloletnich obserwacji należy stwierdzić, że leki te zachowują swoje właściwości po przygotowaniu w jednej strzykawce przez co najmniej 24 godziny. Dostępne badania kompatybilności morfiny i ketaminy dotyczą innych preparatów niż te, które są dostępne w kraju [45, 51].

Doustnie podaje się ketaminę z ampułki, przeznaczoną do podania parenteralnego, po rozcieńczeniu wodą lub np. sokiem owocowym.

Rozpoczęcie leczenia ketaminą

Leczenie ketaminą należy podejmować w warunkach oddziału specjalistycznego terapii bólu i opieki paliatywnej pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w zakresie leczenia bólu. W wybranych przypadkach, po ustaleniu skutecznej i bezpiecznej dla chorego dawki obu leków (morfiny i ketaminy) oraz wielkości dawek interwencyjnych można zwolnić chorego do domu, pod warunkiem bliskiej współpracy z jego rodziną oraz przeprowadzania regularnych wizyt domowych. Konieczne jest zapewnienie całodobowego kontaktu telefonicznego z lekarzem leczącym i dyżurnym oddziału opieki paliatywnej. W domu pacjenta powinien znajdować się dzienniczek terapii bólu, w którym odnotowuje się zaleczone dawki, godziny przyjmowania leków, dawki dodatkowe oraz występowanie innych objawów, ze szczególnym uwzględnieniem senności, splątania, pobudzenia, nudności i wymiotów oraz zaparc.

Wstępnie należy podać dożylnie lub podskórną dawkę testową ketaminy (2,5–5 mg). W razie braku efektu (ból utrzymuje się lub nastąpiło tylko nieznaczne złagodzenie) dawkę tę można powtórzyć po 2–3 min u chorych, którzy otrzymują leki dożylnie, a po około 20 min, gdy leki stosuje się podskórnie. Doustna dawka testowa ketaminy wynosi 20 mg i powtarza się ją w razie potrzeby po około 30 min. Jeżeli podanie dawki testowej ketaminy spowoduje wystąpienie złego samopoczucia lub innych objawów, należy podać 1 mg midazolamu, najlepiej dożylnie.

Po zaobserwowaniu działania przeciwbólowego, przy braku działań niepożądanych, zaleca się regularne podawanie ketaminy w dawce od około 0,03 mg/kg/h, niezależnie od drogi podawania leku. Dożylnie lek podaje się w ciągłym wlewie za pomocą pompy infuzyjnej; podskórnie — w stałym wlewie lub w postaci wstrzyknięć co 4 godziny. Doustnie stosuje się ketaminę 4–5 razy na dobę. W przypadku doustnego lub podskórnego podawania ketaminy w odstępach 4-godzinnych można zachować 8-godzinną przerwę w nocy.

Jeżeli efekt leczenia jest zadowalający, jednak towarzyszy mu znaczna senność, wskazane jest zmniejszenie dawki morfiny lub obu analgetyków (morfiny i ketaminy) o około 30%.

Przy niewystarczającym działaniu przeciwbólowym należy zwiększyć kolejno dawkę ketaminy i morfiny o 25–30%, rozpoczynając od ketaminy. W późniejszym okresie wybór leku, którego dawkę się zwiększa, uzależnia się od obserwowanej odpowiedzi na terapię.

W przypadku nasilenia bólu należy zastosować dawki interwencyjne — jednocześnie ściśle monitorując chorego do chwili opanowania bólu. Dawka interwencyjna u chorych leczonych doustnie odpowiada 1/10–1/6 dawki dobowej. Dawki interwencyjne podawane podskórnie i dożylnie ustala się indywidualnie, rozpoczynając od 5–10 mg ketaminy, a w razie braku efektu dołącza się morfinę (5–10 mg). W przebiegu terapii wielkość dawek wyznacza się w zależności od obserwowanego efektu przeciwbólowego i tolerancji leczenia.

Aby zapobiec działaniom niepożądanym ketaminy, zwłaszcza przykrym snom, splątaniu i halucynacjom, stosuje się:

- midazolam doustnie 3,75 mg co 6 godzin lub podskórnie od dawek 5 mg/d.,
- haloperidol 1,5–2,5 mg/d. — doustnie lub parenteralnie.

Jeśli stosowane postępowanie prewencyjne jest nieskuteczne, występują np. przykre sny, złe samopoczucie — pacjent mówi, że czuje się „dziwnie”, jest pobudzony lub niespokojny, należy zwiększyć

dawkę midazolamu; jeżeli wystąpi zaburzenie toku myślenia, dezorientacja, przykre sny lub halucynacje — zaleca się dołączenie/zwiększenie dawki haloperidolu (od 1,5–2,5 mg/d. do 15–20 mg/d.).

Jeżeli u danego chorego występują silne bóle powodowane poruszaniem, uniemożliwiające przeprowadzenie zabiegów pielęgnacyjnych, np. codziennej toalety, zabiegi te należy przeprowadzać po zastosowaniu znieczulenia polegającego na dożylnym podaniu ketaminy w dawkach podzielonych, podawanych w odstępach około 2–3-minutowych — wstępnie od 5 do 20–30 mg, po uprzednim podaniu 1–2,5 mg midazolamu. Zapewnia się w ten sposób analgezję trwającą około 15 min. Następnie w zależności od efektu (możliwość prowadzenia zabiegu bez uczucia bólu) dodaje się po 10 mg ketaminy. Oba leki podaje się bardzo powoli, po rozcieńczeniu, obserwując parametry życiowe chorego.

Niekiedy ten sposób znieczulenia wykorzystuje się w czasie transportu chorego (np. ze złamaniem patologicznym z domu na oddział chirurgiczny) oraz w celu bezbólowego przeprowadzenia zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych. Postępowanie to powinni prowadzić lekarze anestezjododzy lub lekarze opieki paliatywnej z doświadczeniem w stosowaniu ketaminy.

Warto jeszcze raz w tym miejscu podkreślić potrzebę bardzo ścisłego monitorowania chorych, szczególnie w czasie doboru skutecznej dawki oraz kiedy występuje znaczna senność lub konieczność częstego podawania dawek interwencyjnych.

Podsumowanie

Prowadzone w ostatnich latach badania leków o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora NMDA mają na celu znalezienie leku przydatnego w terapii silnych i trudnych do zwalczania objawów bólowych o korzystnym profilu działań niepożądanych. Żaden ze znanych i stosowanych w klinice antagonistów NMDA (dekstrometorfan, amantadyna, memantyna) nie wykazuje porównywalnej z ketaminą skuteczności. Ketamina pozostaje lekiem ostatniej szansy — skutecznym u ponad 80% chorych. Dotychczasowe obserwacje leczonych pacjentów umożliwiają określenie schematu dawkowania, które pozwala na zminimalizowanie działań niepożądanych.

Podziękowania

Autorzy artykułu pragną szczególnie podziękować kolegom, którzy przyczynili się do powstania tej pracy poprzez konsultacje, leczenie i obserwacje chorych: dr L. Gorzelińskiej, M. Sopacie, M. Kluziakowi oraz W. Leppertowi.

Piśmiennictwo

- Anis N.A., Berry S.C., Burton N.R., Lodge D. The dissociative anesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurons by N-methyl-D-aspartate. *Br. J. Pharmacol.* 1983; 79: 565–575.
- Yamamura T., Harada K., Okamura A., Kemmotsu O. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990; 72: 704–710.
- Ebert B., Mikkelsen S., Thorkildsen C., Borgbjerg F.M. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 333: 99–104.
- Shimoyama M., Shimoyama N., Gorman A.L. i wsp. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999; 81: 85–93.
- Aredt-Nielsen L., Peterson-Felix S., Fischer M. i wsp. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonists (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth. Analg.* 1995; 81: 63–68.
- Fisher K., Coderre T.J., Hagen N.A. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: pre-clinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. *J. Pain Symptom Manage* 2000; 20 (5): 358–373.
- Orser B.A., West D.C., Lodge D. An N-methylaspartate mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997; 86: 903–917.
- Fink A.D., Ngai S.H. Opiate receptor mediation of ketamine analgesia. *Anesthesiology* 1982; 56: 291–297.
- Smith D.J., Perrotti J.M., Mansel A.L., Monroe P.J. Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of the rat brain. *Pain* 1985; 21: 253–265.
- Hustveit O., Maurset A., Øye I. Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacology and Toxicology* 1995; 77: 355–359.
- Hirota K., Lambert D.G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br. J. Anaesth* 1996; 77 (4): 441–444.
- Crisp T., Perrotti J.M., Smith D.L., Stafinsky J.L., Smith D.J. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 194: 167–172.
- White P.F., Ham J., Way W.L. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231–239.
- Franks N.P., Lieb W.R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367: 607–614.
- Ryder S., Way W.L., Trevor A.J. Comparative pharmacology of the optical isomers of ketamine in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 49: 15–23.
- Grant I.S., Nimmo W.S., Clements J.A. Pharmacokinetics and analgesic effects of intramuscular and oral ketamine. *Br. J. Anaesth* 1981; 53: 805–810.
- Hijazi Y., Bouliou R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30 (7): 853–858.
- Marietta M.P., White P.F., Pudwill C.R. Biodisposition of ketamine in the rat: self-induction of metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 196: 536–544.
- Slogoff S., Allen G.W., Wessels J.V., Cheney D.H. Clinical experience with subanesthetic ketamine. *Anesth. Analg.* 1974; 53: 354–358.
- Oshima E., Tei K., Kayazawa H., Urabe N. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can. J. Anaesth.* 1990; 37: 385–392.
- Łuczak J., Dickenson A.H., Kotlińska-Lemieszek A. The role of ketamine, an NMDA receptor antagonist, in the management of pain. *Progress in Palliative Care* 1995; 3: 127–134.
- Sadove M.S., Shulman M., Hatano S., Fevold N. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth. Analg.* 1997; 50: 452–457.
- Austin T.R. Ketamine hydrochloride: a potent analgesic. *BMJ* 1976; 2: 943.
- Maurset A., Skoglund L.A., Hustveit O., Øye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989; 36: 37–41.
- Edwards N.D., Fletcher A., Cole J.R., Peacock J.E. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 124–127.
- Jahangir S.M., Islam F., Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth. Analg.* 1993; 76: 45–49.
- Stannard C.F., Porter G.E. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993; 54: 227–230.
- Backonja M., Arndt G., Gombar K.A., Check B., Zimmerman M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56: 51–57.
- Eide P.K., Jorum E., Stubhaug A., Bremnes J., Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58: 347–354.
- Burton A.W., Lee D.H., Saab C., Chung J.M. Pre-emptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999; 24: 208–213.
- Warncke T., Stubhaug A., Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man; a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997; 72: 99–106.
- Stewart K.G., Rowbottom S.J., Autken A.W. Oral ketamine premedication for paediatric cardiac surgery: a comparison with intramuscular morphine (both after oral trimeprazine). *Anaesth. Intensive Care* 1990; 18: 11–14.
- Mankowitz E., Brock-Utne J.G., Cosnett J.E., Green-Thompson R. Epidural ketamine: a preliminary report. *S. Afr. Med. J.* 1982; 61: 441–442.
- Łuczak J. The use of ketamine in the palliative care setting for the treatment of terminal cancer pain. *The Sixth International Conference of St. Christopher's Hospice. London, May 1990.*
- Sosnowski M., Lossignol D., Fodderie L. Reversibility of opioid insensitive pain. VII World Congress on Pain, August 22–27, 1993, 16 (streszczenie).
- Ogawa S., Kanamaru T., Noda K. i wsp. Intravenous micro-drip infusion of ketamine in subanaesthetic doses for intractable terminal cancer pain. *Pain Clin.* 1994; 7: 125–129.
- Edmonds P., Davis C. Experience of the use of subcutaneous ketamine in patients with cancer related neuropathic pain. Presented at the IV Congress of the European Association for Palliative Care, Barcelona, December 6–9, 1995. *Eur. J. Palliat. Care* 1995, 68 (streszczenie).
- Shima Y., Yanagisawa H., Aruga E. Neuropathic pain: treatment with low dose ketamine. V Congress of the EAPC 1997, 32 (streszczenie).
- Harvey F., Davies A.N. Oral ketamine; a case review of dosage, efficacy, and side effect profile. V Congress of the EAPC 1997, 33 (streszczenie).
- Bell R.F. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; 83: 101–103.

41. Laird D., Lovel T. Paradoxical pain. *Lancet* 1993; 341 (23): 241.
42. Twycross R.G. *Miscellaneous drugs. W: Pain Relief in advanced cancer.* Edinburgh: Churchill Livingstone 1994, 476–479.
43. Clark J.L., Kalan G.E. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patients. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10: 310–314.
44. Mercadante S., Lodi F., Sapio M., Calligara M., Serretta R. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *J. Pain Symptom Manage* 1995; 10 (7): 564–568.
45. Broadley K.E., Kurowska A., Tookman A. Ketamine injection used orally. *Pall. Med.* 1996; 10: 247–250.
46. Wood T., Sloan R. Successful use of ketamine for central pain. *Pall. Med.* 1997; 11 (1): 57.
47. Fine P.G. Low-dose ketamine in the management of opioid nonresponsive terminal cancer pain. *J. Pain Sympt. Manage* 1999; 17 (4): 296–300.
48. Mitchell A.C. Generalized hyperalgesia and allodynia following abrupt cessation of subcutaneous ketamine infusion. *Pall. Med.* 1999; 13: 427–478.
49. Mercadante S. i wsp. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J. Pain Sympt. Manage* 2000; 20 (4): 246–252.
50. Jackson K., Ashby M., Martin P., Pisasale M., Brumley D., Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J. Pain Sympt. Manage* 2001; 22 (4): 834–842.
51. Lau M.H., Hackman Ch., Morgan D.J. Compatibility of ketamine and morphine injections. *Pain* 1998; 75: 389–390.