

## Ketamina în analgezia postoperatorie

Ketamina este un produs sintetizat în laborator în 1962 și folosit în anestezie la om din 1965. Inițial a fost considerat „anestezicul ideal”, pentru ca ediții ulterioare anului 1986 din tratatul de anestezie editat de R Miller să o menționeze ca „anestezicul lumii a treia”. Produsul a devenit și subiect de utilizare ilicită ca drog recreațional( în special forma sa per os, cunoscută ca „angel dust- praful îngerilor”). Are ca acțiune o anestezie disociativă- fenomen prin care, după administrarea de ketamină, subiectul se disociază de mediul său înconjurător( aspect care din punct de vedere electrofiziologic se traduce printr-o disociere între talamus și sistemul limbic). Poate să inducă și manifestări psihodisforice. Este de reținut faptul că toate aceste fenomene sunt dependente de doză și sunt puțin probabile sau minimale la dozele folosite astăzi în anestezie și analgezie multimodală ( 0,1- 0,25 mg/kg/oră)

Ketamina este un derivat de fenciclidină, o moleculă cu proprietăți particulare, care implică numeroși receptori: opioizi, colinergici, muscarinici, monoaminergici, serotoninergici, și la doze mici, are efect antagonist a receptorilor NMDA. Preparatul care se folosește la noi este amestecul racemic a doi izomeri în cantități practic egale, dar cu proprietăți farmacologice diferite. Izomerul levogir are efect analgetic potent, de 3-4 ori mai mare decât al celui dextrogir, fapt care se datorează unei afinități mai mari a acestuia față de receptorii NMDA( N- methyl- D –aspartat), receptori implicați în mecanismele facilitatorii nociceptive. Utilizarea ketaminei( antagonist de receptori NMDA) în doze mici( 0,1- 0,5 mg/kg) are efect antihiperalgic, exclusiv ca antagonist noncompetitiv al receptorilor NMDA, efect benefic în schema de analgezie multimodală postoperatorie, dar și pentru a reduce hiperalgezia dată de morfinice, având ca efect final optimizarea analgeziei postoperatorii. Efectul analgetic ar putea fi potențat și de acțiunea sa de inhibiție a sintezei de oxid nitric.(Visser, 2006)

Este un agent anestezic cunoscut de multă vreme, dar cu utilizare limitată datorită efectelor sale psihodislepice, dar efectul său antihiperalgic care apare la doze de cca 10 ori mai mici decât cele anestezice au readus în atenția clinicienilor acest produs, fapt dovedit și de numeroase metaanalize apărute în ultimii ani.( Bell, 2005) Acestea arată că recurgerea la ketamină reduce necesarul de opioid postoperator cu cca 30-50%, respectiv aprox 15 mg morfină în 24 de ore. La doze mici efecte nedorite psihotrope sunt extrem de rare, la care se adaugă un plus de beneficiu terapeutic prin reducerea incidenței reacțiilor de tip greață/vomă.

Efectul antihiperalgic al ketaminei s-a dovedit eficient, atât prin reducerea necesarului de opioid postoperator, dar și prin reducerea intensității durerii la mobilizare( tuse, inspir profund, mobilizare în pat, kineziterapie ușoară postoperatorie), fapt care constituie un avantaj în plus, iar ca mecanism presupune controlul alodiniilor dinamice, aspect de asemenea caracteristic pentru hipersensibilizarea centrală care apare și într-un sindrom dureros acut cum este durerea postoperatorie. Momentul aplicării acesteia are importanță, mai multe studii neurofiziologice demonstrând că este mai important de prevenit hiperexcitabilitatea, decât de tratat ulterior. Practic în acest moment ketamina își regăsește locul său în analgezia postoperatorie datorită efectelor sale analgetice, antihiperalgice, anti-alodinic și de reducere a toleranței induse de opiacee. (Aubrun, 2010).

Ketamina poate fi administrată:

- În **doze mici**, în monoterapie sau terapie asociată în analgezie preemptivă, înainte de debutul intervenției chirurgicale.
- **Intraoperator**- bolus inițial de cca: 0,15- 0,5 mg/kg, urmat, dacă intervenția depășește 2 ore de o perfuzie de cca. 0,125- 0,25 mg/kg/oră. Perfuzia va fi oprită cu cca 30 de minute înainte de sfârșitul intervenției chirurgicale. În cazul anesteziei generale este de preferat ca bolusul inițial să fie administrat după inducție, pentru a evita efectele sale nedorite de tip psihodislectic, iar pentru perioada postoperatorie putem avea în vedere combinația morfină- ketamină.

- În postoperatorul imediat, atunci când durerile nu sunt controlate de 0,1 mg/kg de morfină, un bolus de 0,25 mg/kg de ketamină permite controlul rapid al durerii la cca 65% din bolnavi, reducând nivelul reacțiilor de tip greață/vomă (Weinbroum, 2003).
- Un bolus de 10 mg iv de ketamină în postoperator ameliorează, DPO, scade necesarul de morfină, cu nivel redus de sedare la cca 40% din bolnavi (Kapfer, 2005).
- Asociată unei PCA cu morfină timp de 48 de ore postoperator, o perfuzie continuă cu ketamină scade necesarul de morfină cu 25-50%. (Guillou, 2003).
- Atenție însă, există numeroase studii care demonstrează că amestecul morfinei cu ketamina în aceeași perfuzie continuă de analgezie postoperatorie nu atinge performanțele terapeutice ale perfuziilor paralele descrise mai sus, dar cu efecte adverse indezirabile numeroase, fapt care deconsiliază recurgerea la această modalitate de control al durerii. Pe de altă parte, pentru efectul antihiperalgic al ketaminei este nevoie de o concentrație plasmatică minimă ce nu poate fi atinsă în cazul perfuziei simultane cu morfină în postoperator. (Aubrun, 2007, Sveticic, 2005, Van Esstraete, 2004).
- Pentru chirurgia majoră, cu risc mare de cronicizare a durerii postoperatorii severe este de preferat să asociem:
  - o Un bolus peroperator: 0,15- 0,5 mg/kg
  - o Urmat de o perfuzie continuă de cca 2-5 µg/kg/min în primele 48- 72 de ore postoperator, asociat terapiei analgetice standard, perfuziei cu morfină, etc.

În acest moment se poate face afirmația că durerea postoperatorie, despre care se credea până nu demult că este durere acută cu componentă predominant nociceptivă, are o etiopatogenie multifactorială, implicând și elemente de sensibilizare a sistemului nervos al nocicepției, fapt care se traduce prin hiperalgezie și alodinie. Această sensibilizare recunoaște ca mecanism atât traumatismul tisular direct, dar poate fi vorba și de hiperalgezia indusă de doze mari de opioid. În doze mici ketamina acționează asupra receptorilor NMDA și reduce fenomenele de hiperalgezie induse prin ambele mecanisme în postoperator. Aceasta permite reducerea cantității de opioid folosite în postoperator (dar și a efectelor adverse de tip greață/vomă induse de acestea), ameliorează calitatea vieții bolnavului în perioada perioperatorie, ameliorează calitatea analgeziei în repaus, dar și la mobilizare.

Nu se recomandă administrarea de rutină a ketaminei în analgezie postoperatorie la toți bolnavii, dar este de dorit administrarea sa pe bază de protocol la pacienții care au avut activare extensivă de receptori NMDA sau la care a fost sau este nevoie de doze mari de opioid (în special morfină) în postoperator.

### **S- ketamina în terapia durerii**

Ketamina folosită în mod curent în analgezie perioperatorie este amestecul racemic. Ultimele două decenii au adus în literatura de specialitate date interesante referitoare la utilizarea în durerea cronică (și, în situații selecționate și în durerea acută) a izomerului S al acesteia. Efectele sale farmacologice sunt comparabile cu ale amestecului racemic, dar cu variații cantitative semnificative. Potența sa analgetică permite o reducere a dozelor cu cca 50%. Echipa de medici anesteziști din Germania (S. Himmelseher și col) au raportat cazuri și serii mici de cazuri consecutive de utilizare a Sketaminei în administrare peridurală continuă, pe perioade variabile, la bolnavi cu durere cronică neuropată severă, refractară la alte modalități analgetice. Dintre aceștia, cei care au avut nevoie de intervenții chirurgicale, au putut primi anestezie pe cateter peridural tot cu soluție de Sketamină. Aceste aspecte au suscitât dispute extrem de intense între specialiștii în terapia durerii, existând un curent de opinie (B. Collet, UK) care susține că S ketamina administrată spinal este extrem de neurotoxică, aspect combătut de partizanii metodei care afirmă că neurotoxicitatea se datorează conservantului din soluție

și că, preparatul lipsit de conservant este sigur și lipsit de neurotoxicitate. Literatura viitorului va infirma sau confirma aceste date, dar în acest moment este interesant de urmărit progresia observațiilor științifice într-un domeniu care părea la un moment dat abandonat.

Update 2010  
Dr Elena Copaciu

Bibliografie:

1. Bell RF și col- Perioperativ ketamine for acute postoperative pain: a quantitative and qualitative systematic review( Cochrane review). Acta Anaesthesiol Scand. 2005. 49: 1405- 1428.
2. Recommendations formalisees des experts 2008- Prise en charge de la douleur postoperatoire chez l adulte et l enfant, Ann Fr Anesth Reanim.2008; 27:1035- 1041.
3. Visser E., Schug SA- The role of ketamine in pain, Biomed Pharmacother 2006, 60: 341- 348.
4. Aubrun Fr- Les dix principales nouveautes issues du referentiel sur la douleur postoperatoire, in JEPU 2010, 3- 13.
5. Tramer MR- la ketamine perioperatoire: pour qui? Comment? Combine de temps? În JEPU 2010, p 47- 49.