



Marko Peltoniemi

LT, erikoislääkäri, neuroanestesiologian erityispätevyys, sydänanestesian lisäkoulutus Tyks, TOTEK ja FinnHEMS20 marko.peltoniemi[at]tyks.fi

Ketamiinin perioperatiivinen käyttö

Ketamiini on vanha tuttu lääke, jolla on uusia kiinnostavia käyttötapoja.

Ketamiini kehitettiin 1960-luvulla fensyklidiinistä, joka soveltui huonosti anestesia-aineeksi sen käyttöön liittyvien hankalien ja pitkittyneiden postoperatiivisten houretilojen takia (1). Muuten lupaavasta fensyklidiinistä kehitettiin useita johdoksia, joita testattiin apinoilla ja vangeilla. Parhaaksi molekyyliseksi osoittautui CI-581, joka nimettiin ketamiiniksi. Kokonaan ei ikävistä sivuvaikutuksista päästy, sillä ensimmäisessä julkaistussa raportissa uusi lääke sai määritelmän ”dissosiativinen anesteetti”. Ketamiini saavutti suosiota sota-ajan anesteettina, koska huonokuntoisellekin potilaalle voitiin annostella lääkettä ilman hengityslaman tai hemodynaamikan romahtamisen riskiä.

Ketamiinilla on kaksi optista isomeeria: S(+) ketamiini ja R(-)ketamiini. Raseemisessa seoksessa molempia kiraalisia rakenteita on yhtä paljon. Isomeerien anesteettisissa ja kipua lievittävässä ominaisuuksissa on eroja (2). R-isomeeria 2–4 kertaa voimakkaampi S-ketamiini tuli Suomen markkinoille vuonna 2000. Tämän uuden isomeerin myötä on vanhalle, välillä uusien laskimoanesteettien syrjäyttämälle ketamiinille löytynyt uusia mielenkiintoisia käyttöaiheita.

Ketamiini anestesia-aineeksi

S-ketamiinin anestesia-annos on 0,5–1 mg/kg ja sitä heikkotehoisemman rasemaatin annos on lähes kaksinkertainen (1–2 mg/kg). Yhdessä

propofolin kanssa S-ketamiini soveltuu hyvin lyhytkestoisten mutta kivuliaiden toimenpiteiden anestesiaan ja kivunhoitoon. Propofolin ja opiaattien tarve vähenee, kun ne annetaan ketamiinin kanssa ja myös hemodynaamikka pysyy vakaana. Propofoli estää tehokkaasti ketamiinin aiheuttamia hallusinogeenisiä sivuvaikutuksia samoin kuin bentsodiatsepiinitkin.

Ketamiini soveltuu hyvin anestesian induktio-aineeksi hemodynaamisesti epävakaille potilaalle, koska se nostaa sydämen minuuttivirtausta aktivoimalla sympaattista järjestelmää (3). Toisin kuin etomidati, ketamiini ei aiheuta lisämunuaisen vajaatoimintaa ja tästä johtuvia elektrolyyttihäiriöitä ja hypotensiota. Ketamiini soveltuukin erinomaisesti sepsispotilaan anestesiainduktioon.

Ketamiini ja sydän

Ketamiinia on vältetty sydänkirurgisilla potilailla sen psykomimeettisten sivuvaikutusten takia. Ketamiini lisää sydämen minuuttivirtausta lähinnä nostamalla sydämen sykettä heikentämällä parasympaattista säätelyä. Eläinkokeissa ketamiinin on todettu lisäävän sydämen hapenkulutusta. Suora sydämen supistumisvireyttä tehostava vaikutus on kiistanalainen, vaikka ketamiini parantaakin muiden sympatomimeettien vaikutusta (4). Sydämen paksuseinäisissä vasemman puolen lokeroissa veri virtaa tehokkaimmin diastolen aikana, joten teoriassa ketamiinin aiheuttama takykardia voi huonontaa verenvirtausta varsinkin ahtaantuneissa sepelvaltimoissa. Ketamiini ei kuitenkaan nosta

koronaariorihituspotilaiden postoperatiivisia tropo- niinitasoja, joten se lienee turvallinen lääke myös sydänpotilailla (4). Riittävän verenpaineen säilyminen lienee merkittävämpi asia kuin lievä takykardia. Etuna on myös tehostunut kivunhoito ja vähentynyt opiaatin tarve leikkauksen jälkeen.

Ketamiini ja aivot

Ketamiinin on todettu nostavan terveiden koe- henkilöiden aivojen verenvirtausta (CBF) jopa kymmeniä prosentteja hapenkulutuksen pysyessä lähes muuttumattomana (5). Glukoosin kulutus eli metabolia lisääntyy niillä aivojen alueilla, joissa on voimakkain verenkierto. Tämä ei ole etu, mikäli kallonsisäinen paine (ICP) on koholla ja perfuusiopaine riittämätön. Mikäli aivojen komplianssi huononee turvotuksen, hematooman, tuumorin tai likvorkierron häiriön takia, voitaisiin olettaa ketamiinin nostavan merkittävästi ICP:tä ja täten huonontavan aivojen perfuusiota. Yllättävää kyllä, etenevissä tutkimusasetelmissä ketamiinin ei ole havaittu suurillakaan annoksilla nostavan sedatoitujen hengityskoneessa olevien aivovammapotilaiden ICP:tä (6). Joissakin tapauksissa ketamiini pikemminkin nosti aivojen perfuusiopainetta ja vähensi vasoaktiivituksen tarvetta (6). Näytön aste on kuitenkin heikko (Grade C), koska tutkimusasetelmat olivat heterogeenisiä ja potilasmäärät pieniä. Vaikka tulokset olivat rohkaisevia, ei tällä hetkellä voida varmuudella sulkea pois ICP:n nousua ketamiinin annostelun jälkeen. Oleellisinta lienee kuitenkin riittävän >>



S-isomeeri on tuonut uusia käyttöaiheita ketamiinille.

Ketamiini on monimuotoinen kipulääke.

keskiverenpaineen, valtimoveren happiosapaineen ja normoventilaation (alarajan) ylläpitäminen, kun aivojen komplianssi on kriittinen. Kun annetaan ketamiinia aivovammapotilaille, on muistettava sen aiheuttamat muutokset potilaan neurologisessa statuksessa. Potilas saattaa ketamiinin takia olla agitoitunut, sekava tai reagoimaton ulkoisille ärsykkeille. Lääkevaikutuksen erottaminen aivovamman aiheuttamista muutoksista voi olla hankalaa etenkin hereillä olevilla potilailla.

Ketamiinia on käytetty myös pitkittyneen kouristuskohtauksen hoidossa, kun muut lääkkeet ovat osoittautuneet riittämättömiksi. Status epilepticuksen aikana ketamiini saattaa vähentää purkausten kestoa ja amplitudia (8). Kun ketamiinia annetaan yleisanestesian aikana, se voi muuttaa prosessoidun EEG:n indeksilukuja ja haitata anestesian syvyyden arvioimista näitä varten suunnitelluilla laitteilla (10). EEG-muutokset alkavat jo muutamassa minuutissa, mutta ne häviävät nopeasti (9). Hoitoresistentin depression hoidossa ketamiinilla on synergistinen antidepressiivinen vaikutus sähköshokkihoidon (ECT) kanssa (8). Ketamiinia on käytetty myös ilman ECT-hoitoa muuhun lääkitykseen reagoimattoman depression hoidossa (9).

Ketamiini ja keuhkot

Hengitystien suojarefleksi säilyy ketamiinin annon aikana hyvin, eikä lääke laske hengitysvireyttä. Se soveltuu erinomaisesti analgesedatiivaksi tilanteissa, jossa halutaan lyhytaikaista kivunlievitystä, mutta ei hengityslamaa tai verenpaineen laskua. Asetettaessa lonkkamurtumapotilaalle spinaali- tai epiduraalipuudutusta, on ketamiini käyttökelpoinen lääke. Jo pienillä annoksilla (< 250 µg/kg) saadaan usein riittävä kivunlievitys ja muutaman minuutin sedaatio käännettäessä potilasta kylkiasentoon (7).

Keuhkoissa ketamiini aiheuttaa bronkodilataation, mikä johtuu katekoliamiinien vapautumisesta ja vagaalisten hermojen antagonisoimisesta. Ominaisuus tekee ketamiinista houkuttelevan anestesia- ja katekoliamiinien aiheuttaman vaikean astma-kohtauksen hoidossa (3,8).

Ketamiinin ainutlaatuisen vaikutusmekanismi

Multimodaalinen kivunhoito yhdistelee eri mekanismeilla toimivia kipulääkkeitä ja tekniikoita. Pyrkimyksenä on minimoida yksittäisen lääkkeen

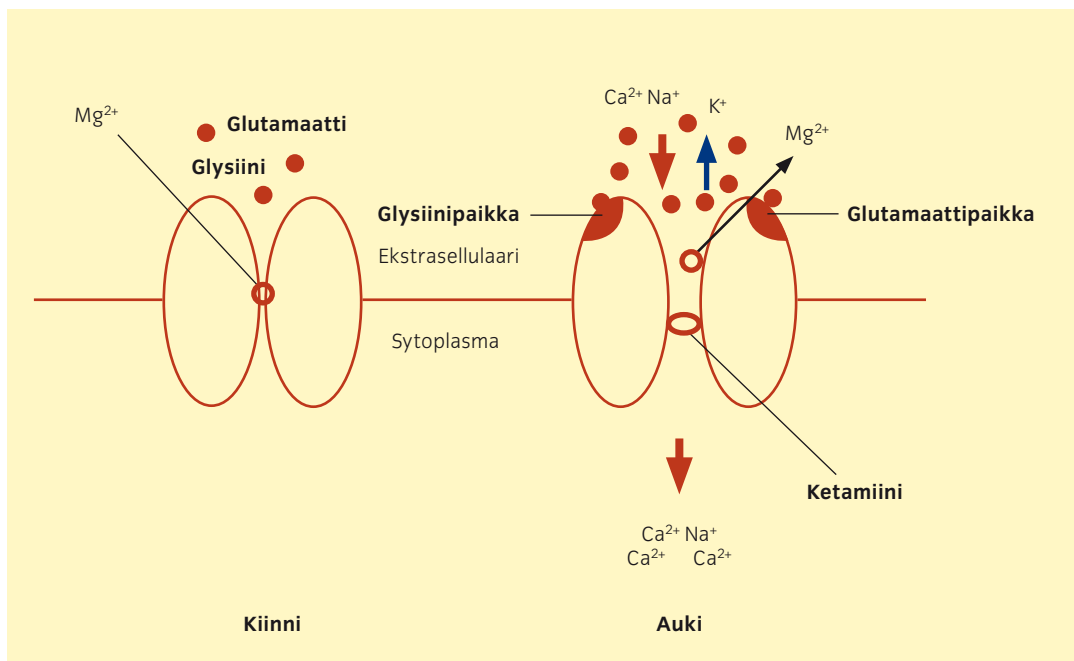
sivuvaikutukset, kuten opiaatin aiheuttama kutina, pahoinvointi, ummetus ja hengityslama (11). Parasetamoli, tulehduskipulääkkeet, opiaatit ja erilaiset puudutukset muodostavat postoperatiivisen kipulääkityksen perustan. Lisälääkkeinä voidaan käyttää mm. α_2 -adrenoreseptorin agonisteja, gabapentinoideja ja ketamiinia (7).

Ketamiini on ainoa markkinoilla oleva keskushermoston NMDA (N-metyyli-D-aspartaatti)-reseptorin nonkompetitiivinen salpaaja, joka katsotaan pääasialliseksi ketamiinin vaikutusmekanismiksi. Eläintutkimuksissa on todettu ketamiinin sitoutuvan hanakasti myös keskushermoston dopamiinireseptoreihin, mutta ihmisillä ketamiini ei näyttäisi vaikuttavan dopamiinijärjestelmän kautta ainakaan striatumin alueella (12). Korkeilla ketamiinipitoisuuksilla affiniteettia on havaittu myös mm. muskariini-, nikotiini- ja serotoniinireseptoreihin (3).

Subanesteettisina annoksina ketamiini on käyttökelpoinen lääke akuuttiin kipuun. Määritelmän mukaan matala-annoksiseksi katsotaan alle 1,2 mg/kg/h infusio tai alle 1 mg/kg bolus raseemista ketamiinia. Puolet pienempiäkin annoskriteereitä on käytetty, varsinkin kun kyseessä on ollut potentti S-ketamiini. Jopa alle 30 mg vuorokausiannos ketamiinia voi olla riittävä määrä vähentämään postoperatiivista opiaatin tarvetta (13). Kiinnostus matala-annoksisen ketamiinin käyttöön kivunhoidossa on viime vuosina lisääntynyt.

Ketamiinin vaikutus kohdistuu NMDA-reseptoreihin, joita on aivoissa ja selkäytimessä. Ne aktivoituvat kiihdyttävien aminohappojen, kuten glutamaatin vaikutuksesta. Kun reseptori on lepotilassa eli stimulusta ei ole, magnesiumioni sulkee NMDA-kanavan (kuva 1) eikä kalsiumia päästetä hermosolun sisään. Kun solukalvo depolarisoituu ärsykkeestä, vapautuu magnesiumkanavasta ja kalsiumia virtaa solun sisälle (kuva 1). Solunsisäinen kalsium käynnistää typpioksidin (NO) tuotannon. Tapahtumasarja käynnistää kipuaistimuksen, kipumuistin ja pahimmassa tapauksessa hermosoluvaurion synnyn (3).

Ketamiini ei ole täsmälääke, koska NMDA ei ole ainoa solukalvoproteiini, jonka kautta kalsiumin kulkua soluun kontrolloidaan. Glutamiinergisessä neurotransmissiossa aktivoituvat myös mm. AMPA- ja kainaatireseptorit. Voimakkaassa kivussa NMDA-reseptorit yliaktivoituvat selkäytimen takajuuren neuroneissa eli tapahtuu ns. *wind-up*-ilmiö. Teoriassa ketamiini voi ehkäistä akuutin kivun kroonistumista estämällä NMDA-reseptorien yliaktivoitumista (14).



Kuva 2. NMDA reseptori inaktiivisena (vasen) ja lisääntyneen glutamaatin takia aktiivisena (oikea). Ketamiini tukkii aktiivisen NMDA-kanavan ja estää Ca²⁺ pääsyn solun sisälle.

Ketamiinin perioperatiivinen käyttö kipulääkkeenä

Matala-annosisesta ketamiinista perioperatiivisena kipulääkkeenä on viime vuosina julkaistu useita tutkimuksia (7,13,15,16). Luotettavan meta-analyysin teko ketamiinin hyödyllisyydestä on haastavaa, koska leikkaustyyppi, ketamiinin annos, annostelureitti, antoajankohta ja hoidon kesto vaihtelevat merkittävästi eri tutkimusten kesken. Lisäksi potilasmäärät ovat olleet pieniä. Tiedetään kuitenkin, että perioperatiivinen ketamiini vähentää kipua ja opioidin kulutus laskee keskimäärin 40 % (13,16). Opioidin ja ketamiinin yhteiskäyttö vähentää myös postoperatiivista pahoinvointia ja oksentelua (PONV), mikä saattaa selittyä opioidin tarpeen vähenemisellä (13).

On myös viitteitä siitä, että suuriannoksisen remifentaniilin aiheuttama hyperalgesia voisi helpottaa ketamiinilla (17). Ketamiinia on annosteltu joko pre-emptiivisesti ennen leikkausta, leikkauksen aikana tai sen jälkeen. Julkaisuja on sekä ketamiinin kerta-annoksesta, toistetuista annoksista sekä infuusioista ja näiden yhdistelmistä pre-, intra- ja postoperatiivisesti. Ennen viiltoa tai haavan sulun yhteydessä annettu kerta-annos vaihtelee 0,05–1 mg/kg välillä. Suurimmassa osassa tutkimuksia annos on 0,15 mg/kg eli vain 10 mg normaalikokoiselle aikuiselle. Toinen ketamiinin

perioperatiivinen antotapa on leikkauksen aikainen ja/tai jälkeinen infuusio. Raportoitu infuusio-nopeus vaihtelee välillä 0,15–1,2 mg/kg/h ja sen kesto kahdesta tunnista kahteen vuorokauteen (7,16).

Kolmas kuvattu tapa on ketamiinin ja opioidin yhteisannostelu PCA-laitteen avulla (*patient controlled analgesia*). Jo pelkkä PCA:n käyttö lisää potilastyytyväisyyttä, koska potilas voi itse säännöstellä kipulääkkeensä määrää asetetuissa rajoissa (18). Kirjallisuudessa kuvattu morfiinin ja ketamiinin suhde vaihtelee välillä 0,75–5 ketamiinin kerta-annoksen ollessa 0,4–5 mg. Yleisimmin käytetty morfiini-ketamiinisuhde on 1:1. Ketamiinin lisääminen opioidi-PCA:han vaikuttaa erityisen tehokkaalta thoraxkirurgisten potilaiden hoidossa (19). Ortopedisissa ja vatsakirurgisissa toimenpiteissä ketamiinin teho on epäselvä.

Useimmissa PCA-tutkimuksissa on käytetty morfiinia ja ketamiinin raseemista muotoa. Vain harvassa asetelmassa on käytetty raseemista lääkettä potentimpaa S-ketamiinia. Tyksin päivystysleikkausosasto TG4:ssä on valikoiduille potilaille tarjolla PCA-seos, jossa oksikodonin ja S-ketamiinin suhde on 1:0,5. PCA-pumpun ohjelmoinnissa otetaan huomioon, että ketamiinin kanssa opioidin kerta-annoksen tulee olla jopa >>

40 % pienempi kuin pelkässä opioidia sisältävässä seoksessa.

S-ketamiinin käyttöä puoltaa sen hanakka sitoutuminen NMDA-reseptoriin ja täten rasemista seosta parempi analgeettinen teho (2). S-ketamiinia käytettäessä ketamiinin kokonaisannos jää pieneksi ja sivuvaikutukset vähäisiksi. S-ketamiinilla itsessään on myös vähemmän psykomimeettisiä vaikutuksia kuin rasemaatilla (2). Mikäli ketamiinia annetaan pelkästään pre-emptiivisesti eli kerta-annoksena ennen kipustimulusta, sen teho on osoitettu vaatimattomaksi (15). Kyseisessä meta-analyysissä potilasmäärät tosin olivat pieniä ja toimenpiteet vaihtelevia.

Oraalinen, intramuskulaarinen ja intranasaalinen ketamiini

Syöpäkivun hoidossa on käytetty oraalista ketamiinia opioidien rinnalla. Sen keskimääräinen annos vaihtelee välillä 0,2–0,5 mg/kg ja annostus on ollut kolme kertaa vuorokaudessa (20). Kaupallista oraalista valmistetta ei ole saatavilla, mutta laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitettua injektionestettä voidaan annostella myös oraalisesti. Voimakkaan ensikierron metabolian takia biologinen hyötyosuus on kuitenkin vain 17–24 % (3). Pääasiallinen metaboliitti nor-ketamiini on myös NMDA-antagonisti. Sen analgeettinen teho on kuitenkin vain noin viidesosa verrattuna kanta-aineeseen.

Ketamiini on myös erittäin altis lääke-lääke interaktioille. Oraalisen ketamiinin plasmapitoisuudet voivat vaihdella rajusti, mikäli potilaalla on käytössään CYP3A4- tai CYP2B6 -entsyymien toimintaan vaikuttavia lääkeaineita (21). Intranasaalisesti ketamiinin hyötyosuus on 25–70 % ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 10–15 minuutissa. Tuoreessa pilottitutkimuksessa todettiin intranasaalinen 6 mg S-ketamiiniannos yhdistettynä 0,75 mg intranasaaliseen midatsolaamiin yhdenvertaiseksi kivunhoidoksi morfiini-PCA:n kanssa selkäleikkauksen jälkeen (22). Maksimimaalinen teho nenäsuihkeesta saavutettiin jo 3–4 minuutissa, mikä tekee nasaalisesta annostelusta houkuttelevan. Intramuskulaarisesti ketamiinin biologinen hyötyosuus on erinomainen 93 %. Lihaksensisäinen ketamiini soveltuu lähinnä sedaatioon ja kivunhoitoon tilanteissa,

joissa laskimoyhteyttä ei ole tai intranasaalinen annostelu ei sovellu.

Ongelmiakin on...

Ketamiinin terapeuttinen leveys on suuri, joten henkeä uhkaava yliannostus on epätodennäköinen, tosin suuret plasmapitoisuudet saattavat aiheuttaa hengityslaman (3). Harha-aistimukset ovat ketamiinin yleisin ja kliinisesti merkittävin käyttöä rajoittava sivuvaikutus, joka riippuu annostuksesta (23). Hallusinogeenisenä aineena ketamiinia käytetään myös päihdetarkoituksiin (23). Suurin riski saada psykomimeettisiä oireita on, kun ketamiinia käytetään ilman bentsodiatsepiini-esilääkitystä tai ainoana anestesia-aineena ilman esim. propofolia tai inhalaatioanesteetteja (13). Yleisanestesian aikana annosteltu ketamiini ei juurikaan aiheuta psyykkisiä oireita (13). Muita mahdollisia sivuvaikutuksia ovat syljenerityksen lisääntyminen, hypertonia, nystagmus, kaksoiskuvat, toonisklooniset liikkeet, pahoinvointi ja ihottuma.

Ketamiinin kroonisilla väärinkäyttäjillä on raportoitu hankalahoitoisia kystiittejä, kolestaasia ja sappiteiden laajentumia (23). Ketamiinin anestesia- ja *low-dose* annostelun jälkeen on kuvattu maksaentsyymitasojen nousuja (24). Mekanismi on jäänyt epäselväksi. Ketamiinille on ehdottomia vasta-aiheita vain vähän, mutta kirjallisuudessa mainitaan mm. maligni hypertensio, pre-eklampsia, aikaisempi psykoosi ja porfyria (3).

Kenelle ketamiinia perioperatiivisesti?

Ketamiini vähentää postoperatiivista opioidin tarvetta ja PONV:ia kiistattomasti. Kun ketamiinin annos pidetään pienenä, sivuvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Psykomimeettiset oireet voidaan hoitaa bentsodiatsepiinien avulla. Perioperatiivisesti ketamiinia on annettu infuusiona, kerta-annoksena tai opiaatin kanssa PCA-laitteella. Yleensä annostelua jatketaan 1–2 vuorokautta postoperatiivisesti. Tämän pidemmistä hoitoajoista ja sivuvaikutusprofiilista ei ole systemaattista tietoa, vaikka olisi houkuttelevaa jatkaa ketamiinia tätä pidempiäkin aikoja potilaille, joilla on kohonnut kivun kroonistumisen riski. Perioperatiivisella ketamiini-infusiolla on saatu pidempiaikainen kipua lievittävä vaikutus kuin mitä ketamiinin plasmapitoisuuksien perusteella olisi voitu olettaa. Vastaavaa vaikutusta ei näyttäisi olevan ketamiinin kerta-annoksella. Tutkimusten

Ketamiini on erittäin altis lääke-lääke interaktioille.

heterogeenisyyden takia on vaikeaa määritellä, mikä kirurginen potilasryhmä erityisesti hyötyisi ketamiinista ja mikä olisi optimaalinen annostelutapa. Pääasia vaikuttaa olevan, että ketamiinia ylipäätään annetaan.

Yhteenveto

Ketamiini soveltuu hyvin elintoiminnoiltaan epävakaaan potilaan anestesian induktiolääkkeeksi. Ketamiinin lisäämistä kivunhoitoarsenaaliin kannattaa harkita, mikäli potilas kärsii, tai hänen odotetaan kärsivän leikkauksen jälkeen voimakkaasta kivusta. Mikäli opioidit soveltuvat potilaalle huonosti, saadaan ketamiinin avulla vähennettyä niiden tarvetta. Kivunhoidossa oleellista on välttää ketamiinin suuria kerta-annoksia ja täten minimoida epätoivotut sivuvaikutukset. ■

Sidonnaisuudet

Kirjoittaja on ollut Mundipharma Oy:n maksamana 7th World Congress World Institute of Pain –kongressissa Maastrichtissa, Alankomaissa vuonna 2014.

Viitteet

1. Domino EF. Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology* 2010; 113: 678-84.
2. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology* 1980; 52: 231-39.
3. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handbook of experimental pharmacology* 2008; 182: 313-33.
4. Mazzeffi M, Johnson K, Paciullo C. Ketamine in adult cardiac surgery and the cardiac surgery Intensive Care Unit: An evidence-based clinical review. *Ann Card Anaesth* 2015; 18: 202-9.
5. Långsjö JW, Maksimow A, Salmi E, ym. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology* 2005; 103: 258-68.
6. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014; 21: 163-73.
7. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res* 2012; 65: 411-29.
8. Kranaster L, Kammerer-Ciernioch J, Hoyer C, Sartorius A. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 575-82.
9. Maksimow A, Särkelä M, Långsjö JW, ym. Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-ketamine anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1660-68.
10. Lau TT, Zed PJ. Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults? *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1100-6.
11. Zukowski M, Kotfis K. The use of opioid adjuvants in perioperative multimodal analgesia. *Anesthesiol Intensive Ther* 2012; 44: 42-6.
12. Aalto S, Hirvonen J, Kajander J. Ketamine does not decrease striatal dopamine D2 receptor binding in man. *Psychopharmacology* 2002; 164: 401-6.
13. Bell RF, Dahl JB, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1 405-28.
14. Bennett GJ. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J pain symptom manage*. 2000; 19: S2-6.
15. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 100: 757-73.
16. 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.
17. Joly V, Richebe P, Guignard B, ym. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103: 147-55.
18. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, ym. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 954-62.
19. Mathews TJ, Churchhouse AM, Housden T, Dunning J. Does adding ketamine to morphine patient-controlled analgesia safely improve post-thoracotomy pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 194-9.
20. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013; 14: 1505-17.
21. Peltoniemi MA, Saari TI, Hagelberg NM, ym. Rifampicin has a profound effect on the pharmacokinetics of oral S-ketamine and less on intravenous S-ketamine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 325-32.
22. Riediger C, Haschke M, Bitter C, ym. The analgesic effect of combined treatment with intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient-controlled analgesia in spinal surgery patients: a pilot study. *J Pain Res* 2015; 13: 87-94.
23. Winstock AR, Mitcheson L, Gillatt DA, Cottrell AM. The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU Int* 2012; 110: 1762-6.
24. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 357-67.