

کتامین؛ استفاده و سوء استفاده: آسیب‌های ناشی از مصرف خودسرانه آن، مطالعه‌ای مروری

موسی جاودانی^{۱*}، رسول رحیمی جونقانی^۲، ابوالفضل برزگر بفرولی^۳

۱. دانشیار، عضو هیئت علمی بخش جراحی و رادیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، ایران.
۲. دانش‌آموخته دکترای عمومی دامپزشکی.
۳. دانشجوی دکترای عمومی دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، ایران

چکیده

زمینه و هدف کتامین ماده‌ای بی‌هوش کننده انفکاک‌ی بوده که به دلیل مزیت‌های خود یعنی خواص بی‌هوشی با کمترین تأثیر روی دستگاه تنفسی و قلبی-عروقی به فراوانی در پزشکی و دامپزشکی استفاده می‌شود. اما در سال‌های اخیر به‌منظور سوء استفاده از آن، به عنوان دارویی مشکل‌ساز مطرح شده و استفاده آن در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته است و طبق گزارش جهانی دفتر مواد مخدر و جرم سازمان ملل، استفاده از این دارو در سراسر شرق آسیا، استرالیا، شمال آمریکا و اروپا رو به گسترش است و در بخش‌هایی از جنوب شرق آسیا استفاده از کتامین به دلیل عدم وجود محدودیت‌های بین‌المللی در مواد مخدر و در دسترس بودن آن، به طرز چشم‌گیری افزایش یافته است. تحقیقات اخیر نشان داده سوء استفاده از کتامین و مصرف طولانی‌مدت آن باعث بروز تغییر در حالات رفتاری شده، همچنین باعث عوارض فیزیکی متعددی مانند آسیب در دستگاه ادراری، بافت عصبی و نارسایی‌های کبدی در بین مصرف‌کنندگان می‌شود.

مواد و روش‌ها این مطالعه مروری با استفاده از کلمات کلیدی کتامین، بی‌هوشی و سوء استفاده نگارش شده است. مقالات مربوط به سال‌های ۱۹۷۸ تا ۲۰۱۶ انتخاب شدند.

نتایج در این پژوهش نخست داروی کتامین معرفی و سپس موارد استفاده و سوء استفاده، آسیب‌های ناشی از مصرف خودسرانه و قوانین مربوط به تجویز آن در برخی کشورها بحث و در نهایت روش‌های شناسایی و اندازه‌گیری آن بیان شده است.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۶/۱۹

کلیدواژه‌ها:

بی‌هوشی، سوء استفاده، کتامین

مقدمه

می‌شد. امروزه در طب دامپزشکی از کتامین به‌طور گسترده‌ای در بی‌هوشی، استفاده می‌شود [۱]. تاریخچه استفاده از آن در دامپزشکی به سال ۱۹۷۰ برمی‌گردد که برای نخستین بار در گربه استفاده شد. در حال حاضر کتامین در دامپزشکی برای ایجاد بی‌هوشی در گونه‌های مختلف حیوانی بکار می‌رود و در برخی منابع تنها در حیواناتی منع مصرف دارد که منبع غذا برای انسان محسوب می‌شوند. این دارو بدون اثر تضعیفی روی

استفاده از کتامین برای نخستین بار به سال ۱۹۶۴ بر می‌گردد که از آن به‌عنوان یک ماده بی‌حسی استفاده شد، در همین سال توسط پروفسور استیون^۱ روی آن کارهای زیادی انجام و به خواص بی‌هوشی آن پی برده شد. از کتامین در بی‌هوشی سربازان آمریکایی مجروح در طول جنگ ویتنام استفاده

1. Stevens

* نویسنده مسئول: موسی جاودانی
نشانی:

دورنگار:

تلفن:

رایانه: m.javdani@vet.sku.ac.ir- javdani59@gmail.com

شناسه ORCID: 0000-0003-0975-2295

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0003-0975-2295

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۶، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۸، ص ۲۶۳-۲۷۱.
آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

اسکیزوفرنی در بین مصرف‌کنندگان آن می‌شود، از نظر فیزیکی هم باعث عوارض فیزیکی متعددی مثل آسیب در قسمت‌های مختلف دستگاه ادراری، کبد و مجاری صفراوی، و بافت عصبی می‌شود. با توجه به افزایش روزافزون استفاده از کتامین و اینکه اطلاع‌رسانی کمتری درباره کتامین و عوارض ناشی از مصرف آن شده است. از این رو در مطالعه حاضر آسیب‌های مصرف خودسرانه و سوء استفاده از کتامین بررسی می‌شود.

ساختار کتامین

کتامین دارویی با فرمول شیمیایی (C₁₃H₁₆ClNO-HC) و نام سیستمیک ۲--methy-amino-2-(2-chlorophenyl)-cyclohexan-1 دارویی از مشتقات فن‌سیکلیدین^۸ بوده و در ساختار آن مرکز نامتقارن وجود دارد که ایجاد دو نوع ایزومر R(-) و R(+). ایزومر (+) S می‌کند. ایزومر (+) S نسبت به ایزومر R(-) دارای مزیت‌هایی است از جمله اینکه دارای آثار بی‌هوشی و بی‌دردی بهتری بوده، ریکاوری از بی‌هوشی سریع‌تر بوده و آثار جانبی کمتری هم دارد. هر دو نوع ایزومر در پزشکی استفاده می‌شوند اما هنوز فرآورده دارویی خالص کتامین (+) S به صورت تجاری برای مصرف دامپزشکی در دسترس نیست. کتامین دارای وزن مولکولی پایین، بسیار محلول در آب و چربی است. در دمای اتاق پایدار است. این دارو به علت وزن مولکولی کم، و pKa نزدیک به pH فیزیولوژیک و قدرت حلالیت بالا در چربی به سرعت از سد مغزی-خونی عبور می‌کند و حداکثر اثر را طی یک دقیقه پس از تجویز وریدی در اعصاب مرکزی ایجاد می‌کند [۶، ۷].

مکانیسم عمل کتامین

کتامین باعث ایجاد جدایی بین مسیر تالاموسی-قشری و سیستم لیمبیک می‌شود. کتامین باعث بلاک کانال‌های یونی باز رسپتورهای ان-متیل-دی-آسپارتات^۹ (NMDA) شده و باعث جلوگیری از فعالیت گلوتامات می‌شود در نتیجه کاهش آثار هیجانی گلوتامات در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی اتفاق می‌افتد [۸]. علاوه بر آن، یک ماده ضد درد کاتالپتیک است که از نظر تئوری موجب بلوک گیرنده‌های درد در طناب نخاعی شده و بدون ایجاد دپرسیون تنفسی موجب بی‌دردی می‌شود [۹]. گیرنده ان-متیل-دی-آسپارتات، یک عضو از خانواده گیرنده گلوتامات، نمونه‌ای از گیرنده همراه کانال یونی با خاصیت تحریکی است که در مکانیسم بی‌هوشی عمومی

دستگاه‌های قلبی و ریوی و البته بدون تحریک بافتی، از راه‌های داخل عضله یا داخل وریدی قابل تجویز است. اگرچه کتامین در حال حاضر در بسیاری از کشورها تحت کنترل بین‌المللی مواد مخدر نیست و آمار و ارقام استفاده از آن در سراسر جهان در دسترس نیست، با این حال، طبق گزارش جهانی دفتر مواد مخدر و جرم سازمان ملل^۱، استفاده از این دارو در سراسر شرق آسیا، استرالیا، شمال آمریکا و اروپا رو به گسترش است و در بخش‌هایی از جنوب شرق آسیا، استفاده از کتامین به دلیل عدم وجود محدودیت‌های بین‌المللی در مواد مخدر و در دسترس بودن آن، به طرز چشمگیری افزایش یافته است [۱]. طبق بررسی در سراسر بریتانیا، از سال ۲۰۰۶ تعداد مصرف‌کنندگان کتامین افزایش یافته و از ۸۵۰۰۰ در سال ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ به ۱۱۳۰۰۰ در سال ۲۰۰۸ و ۲۰۰۹ رسیده است. همچنین استفاده از آن در سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ در میان جوانان ۱۶-۲۴ ساله دو برابر شده و از ۰/۹ درصد به ۱/۹ درصد رسیده، اما در سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ ثابت بوده است (۱/۷ درصد). در حال حاضر در بریتانیا، کتامین چهارمین ماده مخدر/روان‌گردان محبوب در میان مصرف‌کنندگان پس از حشیش، اکستازی و کوکائین است [۲]. همچنین دیده شده در سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۰ میزان استفاده از حشیش^۲ ۱۶/۱ درصد، کوکائین^۳ ۵/۵ درصد، اکستازی^۴ ۴/۳ درصد، نیترات آمیل^۵ ۳/۲ درصد، آمفتامین^۶ ۲/۴ درصد، قارچ‌های جادویی^۷ ۱/۲ درصد و کتامین ۴ درصد گزارش شد. در حالی که استفاده از کتامین در سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۰۸، ۲/۲ درصد و در سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹، ۳/۶ درصد بوده است و این نشان‌دهنده افزایش استفاده از کتامین است [۱]. در ایالات متحده، کتامین ماده مخدری است که تاکنون توسط ۲/۱ درصد از افراد ۱۰-۱۲ ساله استفاده شده است. در بررسی سال ۲۰۰۱ مشخص شد که ۲۵ درصد از افراد مورد مطالعه، از کتامین استفاده کرده‌اند، در حالی که طی یک بررسی مشابه در سال ۲۰۰۹، این تعداد به ۶۸ درصد افزایش یافته است [۳، ۴، ۵].

اخیراً مشاهده شده مصرف طولانی مدت کتامین موجب بروز تغییرات روانی و فیزیکی می‌شود. از نظر روانی اگرچه ارتباط مستقیم بین بیماری‌های روانی و مصرف کتامین اثبات نشده است. اما دیده شده سبب ایجاد علائمی شبیه

- 1 United Nations Office on Drugs and Crime
- 2 Hashish
- 3 Cocaine
- 4 ecstasy
- 5 Amyl Nitrite
- 6 Amphetamine
- 7 Magic mushroom

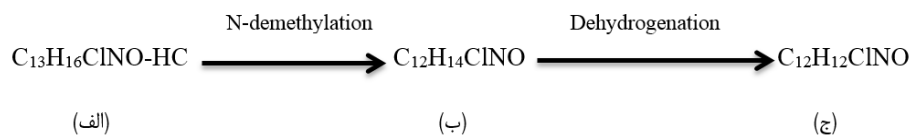
8 Phencyclidine
9. N-methyl-d-aspartate

(NK) و دهیدرونورکتامین^۲ (DHNK)، نوروکتامین به عنوان متابولیت اصلی به وسیله آن-دمتیلزبایسیون کتامین به وجود می‌آید [۱۱، ۱۲]. و به وسیله دهیدرونورکتامین به دهیدرونورکتامین تبدیل می‌شود. سپس توسط گلوکوکورونیک اسید کنژوگه شده و در ادرار دفع می‌شود [۱۳، ۱۴]. این دو متابولیت ممکن است در آثار فارماکولوژی کتامین نقش داشته باشند به طوری که دیده شده قدرت بی‌هوشی نوروکتامین برابر با ۲۵-۳۵ درصد کتامین است که احتمالاً در آثار بی‌هوشی طولانی مدت کتامین نقش دارد [۱۵].

دخیل است [۱۰]. همچنین این دارو باعث آثار تحریکی در سیستم عصبی مرکزی می‌شود، به طوری که در صورت استفاده آن به تنهایی، احتمال بروز تشنج و صرع وجود دارد. به همین دلیل کتامین معمولاً به همراه دیگر داروهای بی‌هوشی به کار می‌رود. مصرف کتامین با اکسید نیتروژن و شل کننده‌های عضلانی، بی‌هوشی کافی برای جراحی‌های قفسه صدی و شکمی را فراهم می‌کند.

متابولسیم کتامین

کتامین توسط کبد و سیستم سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود و به دو ترکیب اصلی تبدیل می‌شود نوروکتامین^۱



شکل ۱. متابولسیم کتامین الف. کتامین، ب. نوروکتامین ج. دهیدرونورکتامین

ب. آثار جانبی کتامین و دیگر موارد استفاده از کتامین

نسبت به دیگر داروی این خانواده یعنی فن‌سیکلیدین دارای عوارض جانبی کمتری است. دیده شده دوزهای پایین کتامین (۰/۱ - ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم/ساعت) می‌تواند به عنوان بی‌حس کننده موضعی نیز استفاده شود [۱۶]. همچنین دوز پایین کتامین می‌تواند در جراحی‌های بزرگ و ایجاد بی‌دردی پس از عمل جراحی نیز مفید باشد [۱۷، ۱۸، ۱۹]. ترکیب کتامین با داروهای بی‌هوشی دیگر، دوز مصرفی کتامین برای اعمال بی‌هوشی را کاهش داده و زمان ریکاوری پس از جراحی را سرعت می‌بخشد [۱۷]. این دارو غالباً در بی‌هوشی عمومی پرندگان و حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود [۲۰]. ترکیب کتامین با ترکیبات دارویی دیگر همانند آگونیست‌های α_2 آدرنرژیک سبب کاهش آثار سوء ناشی از مصرف کتامین می‌شود [۲۰]. کتامین با دوز پایین در درمان سندرم درد منطقه‌ای پیچیده^۳ نیز مؤثر است [۲۱].

ج. استفاده از کتامین در بیماران مبتلا به صرع

اگرچه استفاده از داروهای بی‌هوشی تفکیکی در بیماران مبتلا به صرع توصیه نشده اما این دارو آستانه تشنج را در این بیماران تغییر نمی‌دهد و حتی ممکن است اثر ضد صرعی نیز

مصارف درمانی کتامین

الف. آثار روی سیستم قلبی - تنفسی

استفاده از کتامین در پزشکی و دامپزشکی به فراوانی بررسی شده است. از مهمترین موارد استفاده از آن خواص بی‌هوشی آن با کمترین تأثیر روی دستگاه تنفسی و قلبی-عروقی است. کتامین جریان خون مغزی و میزان مصرف اکسیژن مغز را افزایش می‌دهد که اتساع عروق مغزی و افزایش فشار خون سبب افزایش فشار داخلی مغز می‌شود. کتامین به تنهایی سبب تضعیف کم دستگاه تنفس می‌شود اما تجویز هم‌زمان داروهای آرام‌بخش و بی‌هوشی به تضعیف شدید سیستم تنفسی می‌انجامد. کتامین سبب اتساع برونش‌ها شده و مقاومت مجاری هوایی را کاهش می‌دهد که به همین دلیل به کارگیری این دارو در بیماران مبتلا به آسم یا بیماری‌های انسدادی مجاری هوایی مناسب مطرح شده است. استفاده از کتامین در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی (نارسایی قلبی، فشار خون بالا، آریتمی و افزایش ضربان قلب) به علت افزایش ضربان قلب و اکسیژن مصرفی قلب، توصیه نمی‌شود. همچنین کتامین با اثر روی گیرنده‌های اپیومی و نیز واکنش سیستم‌های کولینرژیک، آدرنرژیک و سروتونینرژیک باعث ایجاد بی‌دردی و فراموشی عمیق می‌شود [۱].

1. Norketamine
2. Dehydronorketamine

3 Complex regional pain syndrome

کاهش درد و درمان افسردگی، درمان اعتیاد به هروئین و الکل و درمان روان‌پریشی است [۲۶، ۲۷]. با وجود تمام این آثار مثبت، یکسری از علائم ناخواسته بعد از بی‌هوشی با کتامین مانند هذیان، توهم، گیجی و گاهی اوقات حالتی نزدیک به مرگ نیز در بیماران گزارش شده است که استفاده درمانی از این دارو را محدود می‌کند.

سوء استفاده از کتامین

استفاده از کتامین به عنوان یک ماده مخدر در سال‌های اخیر در بسیاری از نقاط جهان افزایش یافته و مشکلات جدیدی را پدید آورده است، به‌ویژه برای کسانی که با استفاده از آن به شدت دچار آسیب جسمی و اعتیاد شده‌اند. دوز روان‌گردان کتامین در حدود ۱۵-۲۰ درصد کمتر از دوز بی‌هوشی است. در سال ۲۰۰۶ در آمریکا تخمین زده شده که در حدود ۲/۳ میلیون نفر اعم از نوجوانان و بالغین در طول عمرشان از کتامین استفاده می‌کنند [۲۸]. مطابق مطالعات انجام شده در استرالیا، ۴۰ درصد از مصرف‌کنندگان داروهای مخدر از داروی کتامین استفاده می‌کنند [۲۹]. سوء استفاده از کتامین در کشورها و نواحی آسیا افزایش یافته است. سوء استفاده از کتامین از کشور چین آغاز شد و منطقه هنگ کنگ پرمصرف‌ترین منطقه چین در به‌کارگیری کتامین به عنوان داروی روان‌گردان است [۳۰، ۳۱]. فقط در هنگ کنگ بیش از ۲۰۰۰ مورد از سوء استفاده از در سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ گزارش شد [۳۰، ۳۱]. کتامین به علت خصوصیات خود یعنی فراموشی، اثر ضد دردی بدون کاهش هوشیاری و ویژگی‌های تحریک‌کنندگی روانی خود، به عنوان ماده مخدر محبوب در بین جوانان مطرح شده است [۱، ۳۲]. این دارو عمدتاً به فرم ویال برای مصارف پزشکی و دامپزشکی موجود است و گفته شده که بیشتر منبع کتامینی که در بازار وجود دارد و از آن سوء استفاده می‌شود؛ منبع دامپزشکی دارد. اما عمده‌ترین شکل مصرف کتامین در بین جوانان، مصرف آن به فرم پودر و از طریق استنشاق است که بعد از انجام پروسه‌ای روی مایع کتامین آن را به صورت پودر در می‌آورند. اشکال مصرفی دیگر آن شامل تزریق مایع داخل عضلانی یا گاهی اوقات به صورت داخل وریدی و به ندرت به صورت خوراکی است [۱] از جذاب‌ترین جنبه‌های مصرف کتامین توهم بصری^۳ و تجربه خارج شدن از بدن هستند و چنین به نظر می‌آید که کتامین در دوزهای بالا، معمولاً سبب تفکیک شدید فرد از واقعیت درونی خود می‌شود.

داشته باشد. همچنین کتامین برای از بین بردن درد حاد، مدیریت مراقبت‌های ویژه از موارد صرع طولانی‌مدت و تشنج، استفاده می‌شود [۲۲].

د. آثار ضد افسردگی کتامین

از دیگر آثار کتامین که استفاده از آن را در پزشکی مطرح کرده است، آثار ضد افسردگی آن است. مدت زمان نسبتاً طولانی اثر داروهای ضد افسردگی (حداقل ۲ تا ۴ هفته) و عدم تحمل بیماران طی این دوره و در نتیجه عدم پذیرش درمان، موجب شده تا محققان در نیم‌قرن گذشته به دنبال روش‌های درمانی دیگری برای درمان افسردگی باشند که تأثیر سریع‌تری بر بیماران می‌گذارد. در همین راستا کتامین به‌عنوان دارویی که می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به افسردگی نقش اساسی داشته باشد و حتی در بعضی از موارد به جای الکتروشوک درمانی نیز مورد استفاده قرار گیرد، مورد توجه است [۲۳].

ه. تأثیر کتامین بر میل به خودکشی

کتامین بر افکار خودکشی افراد هم مؤثر است و باعث کاهش آن می‌شود. در همین راستا در مطالعه‌ای در هند دیده شد که تزریق یک دوز پایین کتامین داخل وریدی در افرادی که دارای تفکر خودکشی هستند باعث کاهش سریعی در تفکر خودکشی می‌شود [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۰ در کشور ایران توسط کاشانی و همکاران [۲۵] با هدف ارزیابی تأثیر کتامین داخل وریدی در تفکر به خودکشی بیماران بخش اورژانس، انجام شد. تعداد ۴۹ ارجاع با تفکر به خودکشی، با اقدام موفق یا بدون اقدام موفق به خودکشی، ۰/۲ mg/kg کتامین دریافت کردند. مقیاسی برای تفکر به خودکشی^۱ (SSI) و مقیاس میزان افسردگی^۲، قبل از تزریق، ۴۰ دقیقه بعد، ۸۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق دارو، اندازه‌گیری شدند. بیماران ۱۰ روز بعد از پذیرش به لحاظ وجود تفکر به خودکشی تحت نظر قرار گرفتند. نمرات مقیاس تفکر به خودکشی و مقیاس میزان افسردگی به صورت واضح بعد از تزریق کتامین کاهش پیدا کرده بودند. فقط ۶/۲ درصد بیماران بعد از ۱۰ روز، تفکر به خودکشی داشتند. به نظر می‌رسد کتامین می‌تواند انتخاب مناسبی برای کاهش سریع تفکر به خودکشی در بیماران بخش اورژانس باشد. اگرچه مطالعات نیازمند تعیین دوز مناسب کتامین برای بیماران مختلف هستند. از کاربردهای پزشکی دیگر کتامین، علاوه بر

1. Scale for Suicidal Idea

2. Montgomery-Abserg

3 Visual hallucinations

آسیب‌های ناشی از مصرف خودسرانه کتامین

الف. تأثیر بر سیستم عصبی و مغز

مطالعات اندکی در مورد عوارض فیزیکی و روانی ناشی از مصرف طولانی مدت کتامین صورت گرفته است و تا سال‌ها دانشمندان عوارض جانبی دراز مدتی برای کتامین سراغ نداشتند؛ اما اخیراً مطالعاتی روی آن صورت گرفته است. در مطالعات تحت بالینی مشاهده شد، با دادن دوزهای پایین و مکرر کتامین به موش، حالتی مشابه اسکیزوفرنی دیده شده است که ناشی از تغییراتی مانند افزایش دوپامین اتصال به هیپوکامپ و کاهش گلوتامات اتصال به بخش قشری جلوی مغز است [۳۳، ۳۴]. به‌رغم مطالعات انجام‌شده، همچنان شواهد اندکی از هرگونه ارتباط بین استفاده مزمن از کتامین و ایجاد بیماری روانی وجود دارد [۳۵، ۳۶]. تقویت خواص داروها مخصوصاً خواص اعتیادآور در تأثیر بر مکانسیم رفتاری، سبب سوء استفاده از داروها شده است [۳۷]. هذیان گویی، اضطراب، مشکلات خواب و بی‌قراری از علائم روان‌شناختی ناشی از مصرف کتامین است [۳۸]. مهم‌ترین ساختار آناتومیکی شناخته شده در تقویت اثر داروها؛ سیستم‌های مزوکورتیکولیمبیک دوپامین هستند [۳۹]. کتامین همانند دیگر داروهای روان‌گردان بر راه‌های عصبی مغز اثر می‌گذارد [۴۰]. در اعتیاد مزمن به مصرف کتامین، عملکرد لوب‌های پیشانی و میانی گیجگاهی را مختل کرده و احتمالاً در پردازش اطلاعات کلامی نقش دارند [۴۱]. مطالعات تصویر برداری ام آر آی فارماکولوژیکی، افزایش سطح اکسیژن خون را در نواحی لوب پیشانی، هیپوکامپ و تالاموس متعاقب مصرف کتامین نشان داد [۴۲].

ب. تأثیر بر دستگاه ادراری

در بین مصرف‌کنندگان کتامین، ۳۰ درصد از افراد علائم درگیری دستگاه ادراری را نشان می‌دهند [۴۳]. همچنین علائمی مانند سوزش ادرار، بی‌اختیاری ادرار و گاهی اوقات هماچوری دردناک (خون در ادرار) دیده شد. در توموگرافی کامپیوتری (سی‌تی‌اسکن) از این بیماران، التهاب مثانه اولسراتیو شدید، افزایش ضخامت دیواره مثانه و متعاقب آن کاهش ظرفیت مثانه دیده شد و در بیوپسی از چهار مورد آن‌ها، زخم با بافت گرانوله عروقی یافت شد [۱].

ج. تأثیر بر سیستم قلبی - عروقی

دوزهای بالای کتامین می‌تواند با برخی اثرات ناخواسته همچون توهم، بی‌قراری، کابوس، افزایش ترشحات بزغونش یا بزاق و افزایش فشار داخل مغز یا ریه همراه باشد [۴۴]. یکی

از خواص داروهای جداکننده، اثرات محرک بر روی عملکرد قلب و عروق است. کتامین با تحریک اعصاب سمپاتیک به افزایش ضربان قلب، فشارخون و برون‌ده قلبی منجر می‌شود. به دلیل افزایش توان انقباضی قلب، میزان اکسیژن مصرفی قلب افزایش می‌یابد. بنابراین استفاده از کتامین در بیماران قلبی باعث بروز مشکلاتی می‌گردد. در دوز مصرفی جهت بی‌هوشی، احتمال تاکی‌کاردی، افزایش فشارخون شریانی و توهم به دنبال مصرف کتامین، وجود دارد [۴۵].

د. تأثیر بر دستگاه گوارش و کبد

در مطالعه‌ای، یک‌سوم از ۹۰ مصرف‌کننده کتامین در نتیجه مصرف طولانی مدت این دارو، به‌طور ناگهانی دچار دل پیچه شدند که با درد همراه بوده است. علت دل پیچه هنوز مشخص نیست، اما طی بررسی سه مطالعه موردی، وجود کولیک و درد معده در مصرف‌کنندگان کتامین گزارش شده است که همه آن‌ها نیز با اختلال در عملکرد کبد همراه بوده‌اند. در سی‌تی‌اسکن از این بیماران اتساع مجرای صفراوی نیز مشاهده شده است [۴۶، ۴۷].

وضعیت قانونی کتامین در برخی کشورها

استرالیا: در استرالیا تا قبل از دسامبر ۲۰۰۳ کتامین، داروی لیست شده ۲ در ایالت نیو ولز جنوبی بیان شده بود. به این معنی که قوانین سختی در مورد فروش و پخش این ماده وجود دارد؛ اما در پاسخ به افزایش استفاده از این ماده، دولت این دارو را به لیست داروهای ممنوع ۳ در این ایالت افزوده است. امروزه این ماده در ستاد مبارزه با قاچاق و سوء استفاده دارویی این ایالت ۴ لیست شده است و قوانین سخت‌گیرانه‌ای برای آن وضع شده است. جریمه‌های جدید برای تولید یا نگهداری این دارو شامل ۵۵۰۰ تا ۵۵۰۰۰ دلار جریمه نقدی و ۲ سال زندان است. این قوانین سخت به‌ویژه برای پزشکان و دامپزشکانی است که قدرت خرید کتامین به‌منظور اهداف قانونی را دارند اما آن را به اهداف غیر قانونی مصرف می‌کنند. قوانین مشابهی در دیگر ایالت‌های استرالیا هم حاکم است.

کانادا: در این کشور کتامین، دارویی لیست شده نیست؛ به این معنی که دارا بودن آن نیاز به مجوز ندارد اما فروش آن تحت قوانین فارماسوتیکال ۵ کنترل می‌شود.

چین: تجارت کتامین در چین محدود به عمده‌فروشی مجوز دار است و خرده‌فروشی آن ممنوع است.

1. Severe abdominal cramps
2. scheduled drug
3. prohibited drugs
4. Drug Misuse and Trafficking Act 1985
5. pharmaceutical laws

[۵۲] هم برای شناسایی کتامین به کار می‌روند. آماده‌سازی نمونه‌ها برای سنجش کتامین معمولاً به وسیله جداسازی مایع-مایع^۶ (LLE) یا جداسازی فاز جامد^۷ (SPE) انجام می‌شود. هر چند این تکنیک‌های آماده‌سازی زمان‌بر و گران هستند به همین دلیل تکنیک‌های استخراج جدیدتر مثل میکرواکستراکشن بر اساس جذب پاکتی^۸ (MEPS) ظاهراً جایگزین خوبی برای این کار هستند [۵۳]. همچنین از روش‌های دقیق است HPLC که برای آنالیز کتامین و متابولیت‌های آن در انسان [۵۴] و سرم اسب استفاده شده است [۵۵].

نتیجه‌گیری

کتامین ماده بی‌هوشی انفکاک‌ی بوده و آثار خود را با تأثیر روی گیرنده‌های آن-متیل دی-آسپاراتات اعمال می‌کند. در سال‌های اخیر مصرف کتامین در جامعه رشد زیادی داشته است. این دارو با توجه به مزایای خود به‌طور عمده در پزشکی و دامپزشکی استفاده می‌شود، اما مصرف آن در خارج از این محیط‌های کنترل شده باعث بروز عوارض فراوانی شده است. مصرف طولانی‌مدت کتامین دیده شده موجب تغییر در حالات رفتاری و بروز علائمی شبیه اسکیزوفرنی در بین مصرف‌کنندگان آن می‌شود، هم‌چنین باعث عوارض فیزیکی متعددی مثل آسیب در دستگاه اداری، بافت عصبی و نارسایی‌های کبدی می‌شود. با توجه به حس لذت‌بخش استفاده از این ماده و وابستگی دارویی و اعتیاد، توصیه می‌شود قوانین سخت‌گیرانه‌تری برای کنترل مصرف این ماده در جامعه گرفته شود. هم‌چنین لزوم اطلاع‌رسانی بیشتر درباره این ماده جدید احساس می‌شود.

References

- [1]. Morgan C.J, Muetzelfeldt L, Curran H.V. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*. 2010; 105(1): 121-133.
- [2]. Declared D.M. Findings from the 2008/09 British Crime Survey. England and Wales. Home Office Statistical Bulletin. 2009.
- [3]. McCambridge I, Winstock A, Hunt N, Mitcheson L. 5-Year trends in use of hallucinogens and other adjunct drugs among UK dance drug users. *European addiction research*. 2006; 13(1): 57-64.

1. Mexico's General Health Law

2. DEA

3. Mass spectrometry

4. Flame ionization detector

5. Tandem mass spectrometry

6. Liquid-Liquid Extraction

7. Solid Phase Extraction

8. Micro extraction by packed sorbent

مکزیک: کتامین تحت قوانین سلامت مکزیک^۱ در دسته سوم دارویی قرار می‌گیرد. یعنی داروهایی که ارزش درمانی دارند اما باعث ایجاد مشکلاتی برای سلامت جامعه می‌شوند. استفاده از این دارو محدود به مجوز است و قوانین سختی برای مدیریت و پیگیری این دارو وجود دارد.

انگلیس: کتامین در انگلیس توسط Misuse of Drugs Act کنترل نمی‌شود و داشتن این ماده را قانونی می‌کند. با وجود این فروش و پخش آن توسط Medicines Act کنترل می‌شود و فروش و پخش آن را بدون مجوز غیر قانونی می‌کند.

آمریکا: کتامین تا آگوست ۱۹۹۹، دارویی لیست شده نبود. در اوایل ژولای ۱۹۹۹، اداره مبارزه با مواد مخدر آمریکا^۲ کتامین را با یکسری قوانین سخت به لیست ۲ اضافه کرد. داشتن کتامین الان بدون مجوز یا تجویز به‌صورت غیر قانونی است. از آن زمان کتامین در بسیاری از ایالت‌ها جزء داروهای برنامه‌ریزی شده است. اگرچه کتامین، داروی برنامه‌ریزی شده در برخی ایالات نیست تمام مراتب قانونی برای فروش و خرید آن در سطح فدرال رخ می‌دهد [۴۷].

شناسایی و اندازه‌گیری کتامین

چندین روش برای شناسایی کتامین و متابولیت‌های آن در مایع‌های بیولوژیکی بدن مثل پلاسما و ادرار شناسایی شده است [۱۱]. از روش‌های مورد کروماتوگرافی گازی (GC) همراه با اسپکترومتری جرمی^۳ (MS) [۴۸]، GC همراه با دتکتور یونیزاسیون شعله^۴ (FID) [۴۹] و GC همراه با اسپکترومتری جرمی تاندم^۵ (MS/MS) هستند [۵۰]. هم‌چنین کروماتوگرافی مایع (LC) جفت شده با اشعه ماوراءبنفش [۵۱]، یا جفت شده با اسپکترومتری جرمی تاندم

- [4]. Johnston L. Monitoring the future: National results on adolescent drug use: Overview of key findings: DIANE Publishing. 2010.
- [5]. Dalgarno P.J, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *Journal of psychoactive drugs*. 1996; 28(2): 191-199.
- [6]. Redig P, Larson A, Duke G. Response of great horned owls given the optical isomers of ketamine. *American journal of veterinary research*. 1984; 45(1): 125-127.
- [7]. Muir 3rd W, Hubbell J. Cardiopulmonary and anesthetic effects of ketamine and its enantiomers in dogs. *American journal of veterinary research*. 1988; 49(4): 530-534.
- [8]. Orser B.A, Pennefather P.S, MacDonald J.F. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1997; 86(4):903-917.
- [9]. Stotz M, Oehen H.-P, Gerber H. Histological findings after long-term infusion of intrathecal ketamine for chronic pain: a case report. *Journal of pain and symptom management*. 1999; 18(3): 223-228.
- [10]. Modv I, MacDonald J.F. NMDA receptor-dependent excitotoxicity: the role of intracellular Ca²⁺ release. *Trends in pharmacological sciences*. 1995; 16(10): 356-359.

- [11]. Legrand T, Roy S, Monchaud C, Grondin C, Duval M, Jacqz-Aigrain, E. Determination of ketamine and norketamine in plasma by micro-liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2008; 48(1): 171-176.
- [12]. Huang M.K, Liu C, Li J.H, Huang S.D. Quantitative detection of ketamine, norketamine, and dehydronorketamine in urine using chemical derivatization followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2005; 820(2): 165-173.
- [13]. Chen C.Y, Lee M.R, Cheng F.C, Wu G.J. Determination of ketamine and metabolites in urine by liquid chromatography-mass spectrometry. *Talanta*. 2007; 72(3): 1217-1222.
- [14]. Aboul-Enein H.Y, Hefnawy M.M. Liquid chromatographic high-throughput analysis of ketamine and its metabolites in human plasma using a monolithic silica column and solid phase extraction. *Talanta*. 2005; 65(1): 67-73.
- [15]. Cheng P.S, Lee C.H, Liu C, Chien C.S. Simultaneous determination of ketamine, tramadol, methadone, and their metabolites in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 2008; 32(3): 253-259.
- [16]. Lynch M.E, Clark A.J, Sawynok I, Sullivan M.J. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *The Journal of Pain*. 2005; 6(10): 644-649.
- [17]. Javdani M, Nikousefat Z, Ghashghaei A, Hashemnia M. Efficacy of ketamine in combination with four common analgesics on some hematological factors of broiler chickens international journal of livestock research. 2014; 2:33-41.
- [18]. Javdani M, Nikousefat Z. Evaluation of pain relieving of low dose of ketamine and tramadol accompanied by local anesthesia in cats undergoing bone marrow aspiration. 3rd International Congress of Veterinary Pharmacology and Pharmaceutical Sciences. 2016.
- [19]. Javdani M, Khosravi M, Raeisi M, Rahimi R, Hashemi A. Evaluation of canine behavior following repeated, long-term administration of low-dose ketamine, 3rd international congress of veterinary pharmacology & pharmaceutical sciences. 2016.
- [20]. Javdani M, Tamadon A, Attaran H. Comparison of different Ketamine-xylazine combinations for prolonged anaesthesia in budgerigars (*Melopsittacus Undulatus*) *Vet Scan* 4. 2009.
- [21]. Correll G.E, Maleki J, Gracely E.J, Muir I.J, Harbut R.E. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Medicine*. 2004; 5(3): 263-275.
- [22]. Fujikawa D.G. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. *Epilepsia*. 1995; 36(2): 186-195.
- [23]. Larkin G.L, Beautrais A.L. A preliminary naturalistic study of low-dose ketamine for depression and suicide ideation in the emergency department. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011; 14(8): 112.1131-7.
- [24]. Thakurta R.G, Das R, Bhattacharya A.K, Saha D, Sen S, Singh O.P, Bisui B. Rapid response with ketamine on suicidal cognition in resistant depression. *Indian journal of psychological medicine*. 2012; 34(2): 170.
- [25]. Kashani P, Yousefian S, Amini A, Heidari K, Younesian S, Hatamabadi H.R. The effect of intravenous ketamine in suicidal ideation of emergency department patients. *Emergency*. 2014; 2(1): 36.
- [26]. Krupitsky E, Grinenko A. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *Journal of psychoactive drugs*. 1997; 29(2): 165-183.
- [27]. Krystal, I. H. Ketamine and the potential role for rapid-acting antidepressant medications. *Swiss medical weekly*. 2007; 137(15/16), 215.
- [28]. Administration, S.A.M.H.S. The NSDUH Report Use of Specific. 2008.
- [29]. Breen C, Degenhardt L, White B, Bruno R, Chanteloup F, Fisher J, Johnston J, Kinner S, Moon C, Proufoot P, et al. Australian party drugs trends 2003: Findings from the party drug initiative. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre. 2008.
- [30]. Tang M, Ching C.K, Tse M.L, Ng C, Lee C, Chong Y.K, Wong W, Mak T.W, Emerging drugs of abuse surveillance study, G. Surveillance of emerging drugs of abuse in Hong Kong: validation of an analytical tool. *Hong Kong Med J*. 2015; 21, 114-123.
- [31]. Tang J, Liao Y, He H, Deng Q, Zhang G, Qi C, Cui H, Jiao B, Yang M, Feng Z, et al. Sleeping problems in Chinese illicit drug dependent subjects. *BMC Psychiatry*. 2015; 15, 28.
- [32]. Katzung B.G, Susan B, Trevor A. Lange basic and clinical pharmacology: san francisco, CA: McGraw Hill Medical. 2007.
- [33]. Keilhoff G, Bernstein H.G, Becker A, Grecksch G, Wolf G. Increased neurogenesis in a rat ketamine model of schizophrenia. *Biological psychiatry*. 2004; 56(5): 317-322.
- [34]. Becker A, Peters B, Schroeder H, Mann T, Huether G, Grecksch G. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2003; 27(4), 687-700.
- [35]. Lilly J.C. The scientist: A novel autobiography: Lippincott Williams & Wilkins. 1978.
- [36]. Jansen K. Ketamine: dreams and realities. Multidisciplinary association for psychedelic studies. MAPS, Sarasota, FL. 2001.
- [37]. Bergman J, Paronis C.A. Measuring the reinforcing strength of abused drugs. *Mol Interv*. 2006; 6, 273-283.
- [38]. Chen W.Y, Huang M.C, Lin S.K. Gender differences in subjective discontinuation symptoms associated with ketamine use. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014; 9: 39.
- [39]. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med*. 2003; 349: 975-986.
- [40]. Tedesco V, Ravagnani C, Bertoglio D, Chiamulera C. Acute ketamine-induced neuroplasticity: ribosomal protein S6 phosphorylation expression in drug addiction-related rat brain areas. *Neuroreport*. 2013; 24: 388-393.
- [41]. Morgan C.J.A, Muetzelfeldt L, Curran H.V. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*. 2010; 105: 121-133.
- [42]. Littlewood C.L, Jones N, O'Neill M.J, Mitchell S.N, Tricklebank M, Williams S.C.R. Mapping the central effects of ketamine in the rat using pharmacological MRI. *Psychopharmacology*. 2006; 186: 64-81.
- [43]. Muetzelfeldt L, Kamboj S, Rees H, Taylor J, Morgan C, Curran H. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug and alcohol dependence*. 2008; 95(3): 219-229.
- [44]. Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: A new look to an old drug. *Minerva anestesologica*. 2003; 69(5): 468-471.
- [45]. Grant I, Nimmo W, Clements J. Pharmacokinetics and analgesic effects of im and oral ketamine. *British Journal of Anaesthesia*. 1981; 53(8): 805-810.
- [46]. Wong S, Lee K, Wong I, Ng W, Cheung Y, Lai P. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*. 2009; 15(1): 53-56.
- [47]. Copeland I, Dillon P. The health and psycho-social consequences of ketamine use. *International Journal of Drug Policy*. 2005; 16(2): 122-131.
- [48]. Lian K, Zhang P, Niu L, Bi S, Liu S, Jiang L, Kang W. A novel derivatization approach for determination of ketamine in urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 2012; 1264: 104-109.
- [49]. Xiong J, Chen J, He M, Hu B. Simultaneous quantification of amphetamines, caffeine and ketamine in urine by hollow fiber liquid phase microextraction combined with gas chromatography-flame ionization detector. *Talanta*. 2010; 82(3): 969-975.
- [50]. Kim J.Y, Jung K.S, Kim M.K, Lee J.I, In M.K. Simultaneous determination of psychotropic phenylalkylamine derivatives in human hair by gas chromatography/mass

- spectrometry. Rapid communications in mass spectrometry. 2007; 21(11): 1705-1720.
- [51]. Bolze S, Bouliou R. HPLC determination of ketamine, norketamine, and dehydronorketamine in plasma with a high-purity reversed-phase sorbent. Clinical chemistry. 1998; 44(3): 560-564.
- [52]. Parkin M.C, Turfus S.C, Smith N.W, Halket J.M, Braithwaite R.A, Elliott S.P, Kicman A.T. Detection of ketamine and its metabolites in urine by ultra high pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography B. 2008; 876(1): 137-142.
- [53]. Moreno I, Da Fonseca B, Magalhães A, Geraldes V, Queiroz I, Barroso M, Gallardo E. Rapid determination of piperazine-type stimulants in human urine by microextraction in packed sorbent after method optimization using a multivariate approach. Journal of Chromatography A. 2012; 1222, 116-120.
- [54]. Svensson J.O, Gustafsson L.L. Determination of ketamine and norketamine enantiomers in plasma by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. 1996; 678(2): 373-376.
- [55]. Seav S.S, Aucoin D.P, Tyczkowska K.L. Rapid high-performance liquid chromatographic method for the determination of ketamine and its metabolite dehydronorketamine in equine serum. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. 1993; 620(2): 281-287.

Ketamine; Use, Abuse: Damages caused by its arbitrary use; A review article

Moosa Javdani^{1*}, Rasoul Rahimi², Abolfazl Barzegar Bafrouei³

1. Associate Professor, DVM, DVSc in Veterinary Surgery & Radiology, Department of Veterinary Clinical Sciences, Shahrekord University, Iran (ORCID: 0000-0003-0975-2295)
2. DVM Graduated in Veterinary Medicine
3. DVM Student in Veterinary Medicine, Shahrekord University, Iran

Abstract

Background Ketamine is a dissociative anesthetic that because of its minimal effects on respiratory and cardiovascular systems, frequently used in both human and veterinary medicine. But, in recent years, it was recognized as a problematic drug of abuse and became increasing popular in many parts of the world. According to the United Nations Office on Drugs and Crime report, use of ketamine in East Asia, Australia, North America and Europe was increasing. Also, in parts of South East Asia because of less International Drug Control and availability of ketamine use of its dramatically increased. Recent studies showed that abuse and long-term use of ketamine cause changes in mood, and physical condition such as damage in the urinary tract, nervous tissue and liver failure among consumers.

Materials & Methods The review article is written by the keywords “ketamine, anesthesia, abuse”, published in 1978-2016.

Results In this study, ketamine introduced initially; then use, abuse, damage caused by arbitrary use and legality of ketamine in some countries discussed and finally methods for the determination of ketamine were mentioned.

Received: 2018/05/20

Accepted: 2018/06/10

Keywords abuse, anesthesia, ketamine.