



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Skillnader i farmakologiska egenskaper mellan ketamins enantiomerer

Minerva Löwgren

*Uppsala
2018*

Skillnader i farmakologiska egenskaper mellan ketamins enantiomerer

Difference in pharmacology between ketamine enantiomorphs

Minerva Löwgren

Handledare: Carl Ekstrand, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:59

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: ketamin, enantiomer, farmakokinetik, farmakodynamik

Key words: ketamine, enantiomorph, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|--|----|
| Sammanfattning..... | 1 |
| Summary | 2 |
| Inledning | 3 |
| Material och metoder | 3 |
| Litteraturoversikt | 3 |
| Kemisk struktur | 3 |
| Stereospecificitet..... | 4 |
| Farmakokinetik..... | 5 |
| Farmakodynamik | 6 |
| Diskussion | 8 |
| Skillnader i farmakokinetik | 8 |
| <i>Norketamins plasmakoncentration</i> | 8 |
| <i>Systemiskt clearance</i> | 9 |
| Skillnader i farmakodynamik | 10 |
| <i>Hjärtfrekvens efter premedicinering med midozalam</i> | 10 |
| <i>Potens hos ketamins enantiomerer</i> | 10 |
| <i>Återhämtning efter anestesi</i> | 11 |
| Slutsats | 11 |
| Litteraturförteckning..... | 12 |

SAMMANFATTNING

Ketamin är ett anestetikum som används inom veterinärmedicinen på en rad djurslag. Den har sin huvudsakliga verkningsmekanism som icke-kompetitiv antagonist på NMDA-receptorer och producerar en dissociativ anestesi. Ketamin förekommer som två enantiomerer, S-ketamin och R-ketamin, som på våra djurslag administreras gemensamt som ett racemat. Hos människa har det observerats skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan dessa isomerer. S-enantiomeren har visat sig mer potent samt inducerar mindre orolighet och färre hallucinationer under uppvak. I den aktuella litteraturstudien görs en genomgång av det vetenskapliga underlag som berör skillnader i farmakologi för ketamins enantiomerer på våra husdjur. Dessutom görs ett försök att besvara frågan hurvida det är motiverat att använda en beredningsform med endast S-enantiomeren istället för racemat ketamin. Författaren gör en presentation av ketamins kemiska struktur, basala fakta om stereospecificitet samt ketamins huvudsakliga verkningsmekanism, farmakokinetik och farmakodynamik. Där utöver berörs skillnader mellan enantiomererna gällande koncentrationer av modersubstans och metaboliter i plasma, systemiskt clearance, potens och tid för återhämtning. Djurslag så som häst, hund, katt, svin, gnagare och idisslare är inkluderade i materialet. Hos häst och hund verkar metabolismen av ketamin vara enantiosektiv men vid vilket metaboliskt steg verkar vara oklart. Det är möjligt att enantioselektivitet finns hos de enzymer som metaboliserar ketamin till dess aktiva metabolit norketamin. Det är också en möjlighet att det sker i hydroxylationen av norketamin, det vill säga nästkommande steg i ketamins metaboliska väg. Det finns i det presenterade materialet inga skillnader i systemiskt clearance mellan enantiomererna, bortsett från hos hund som sövts med halotan. Där misstänks dock läkemedelsinteraktioner vara en faktor som påverkar. Bland våra husdjur, likt för människa, har S-ketamin generellt en högre potens än R-enantiomeren och racematet. Det är troligt att skillnaden kommer sig av en högre affinitet för NMDA-receptorerna hos S-enantiomeren. I litteraturen finns även beskrivet att anestesi med S-ketamin efterföljs av ett snabbare uppvak på hund. Detta gäller även häst, som reser sig snabbare eller med bättre koordination efter avslutad anestesi. Det skall dock poängteras att studiepopulationerna för de presenterade studierna har genomgående varit små. Det är därför svårt att dra slutsatser utifrån endast det presenterade materialet. Avslutningsvis kan därmed sägas att trots vissa skillnader enantiomererna emellan är det, baserat på den här litteraturstudien, inte motiverat att frångå veterinärmedicinsk praxis och administrera S-enantiomeren isolerad istället för i racemat form.

SUMMARY

Ketamine is an anesthetic drug used in veterinary medicine on a variety of species. Its main mechanism of action is as a non-competitive antagonist on the NMDA-receptors and produces a dissociative anesthesia. Ketamine exists as two enantiomers, S-ketamine and R-ketamine, that are administered together as a racemic to our domestic animals. In humans differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics between these two isomers have been observed. The S-enantiomer has been shown to be more potent and provide less agitation and hallucinations during emergence from anesthesia in humans. The present literature review presents available scientific literature that describes differences in pharmacology between the enantiomers on our domesticated animals. Furthermore, the author has attempted to address the question on whether usage of the isolated S-enantiomer instead of racemic ketamine would be motivated on these species. The review presents the chemical structure of ketamine, the basics of stereospecificity and ketamine's mechanism of action, pharmacokinetics and pharmacodynamics. It addresses differences in concentration of ketamine and its active metabolite norketamine in plasma, systemic clearance, potency and time of recovery in species such as equines, canines, felines, porcine, rodents and ruminants. For equines and canines, the metabolism seems to be enantioselective although at what metabolic step is inconclusive. It could be that enantioselectivity occurs in the enzymes that metabolize ketamine to norketamine. There is also the possibility that it occurs in the hydroxylation of norketamine, which is the following step in ketamine's metabolic pathway. In the presented material there are no differences in systemic clearance between the two enantiomers, except for canines sedated with halothane. Here drug interactions seem to be a contributing factor. In animals, much like in humans, the S-enantiomer is generally more potent than the R-enantiomer and the racemic. It is possible this is a result of S-ketamine having a higher affinity for the NMDA-receptors. Following anesthesia with S-ketamine the time of recovery is shorter in canines. This has been observed in equines as well, who stand up faster or with better coordination. However, the study populations in the presented literature have been overall small. Drawing conclusions from the presented material only is therefore difficult. In conclusion, despite suggested differences between ketamine enantiomers it would not be motivated to break clinical protocol and administer the isolated S-enantiomer instead of racemic ketamine based on this literature study alone.

INLEDNING

Ketamin är ett phenylcyclidinederivat som inom veterinärmedicinen har indikation för anestesi, induktion av anestesi, kemisk immobilisering och analgesi (Posner & Burns, 2009, Läkemedelsindustriföreningen, 2018). Det finns registrerade läkemedel för hund, katt, häst, nötkreatur, får, get, svin, gnagare, apa, mårdjur samt fågel (Läkemedelsindustriföreningen, 2018). Ketamin ger en så kallad ”dissociativ anestesi” där djuret försätts i ett kateptiskt tillstånd med förekomst av ökad muskeltonus och måttligt påverkad cirkulation och respiration hos friska djur (Plumb, 2011). Ketamin förekommer som två enantiomerer, S-ketamin och R-ketamin (Peltoneimi *et al.*, 2016). Det är två isomerer, molekyler med samma molekylformel, som är varandras spegelbilder (Nelson & Cox, 2013). I Sverige finns tio läkemedel med ketamin registrerade varav ett har S-enantiomeren isolerad (Läkemedelsindustriföreningen, 2018). De fem läkemedel som är registrerade för veterinärmedicinskt bruk är av racemat ketamin. Racemat ketamin innehåller bägge enantiomerer i ett 50:50 förhållande, vilket är den ratio som förekommer till följd av syntesen av ketamin och inte på grund av en klinisk avvägning (White *et al.*, 1982, Peltoneimi *et al.*, 2016). Då ett enantiomeriskt par kan ha olika farmakokinetiska samt farmakodynamiska egenskaper och därmed skilja sig åt när det gäller bland annat metabolism, exkretion, effekt eller potens finns det skäl att undersöka dem separat (Landoni *et al.*, 1997). På människa har S-enantiomeren visat sig vara mer potent, ha högre clearance och ge mindre incidens av hallucinationer och olustkänslor under uppvak både jämfört med R-ketamin och racemat ketamin (White *et al.*, 1980, Ihmsen *et al.*, 2001). Syftet med den här litteraturstudien är att i den publicerade litteraturen undersöka om, och i sådana fall hur, ketamins enantiomerers egenskaper skiljer sig åt på våra djurslag. Skiljer sig enantiomerernas farmakokinetik och farmakodynamik till den grad att det skulle kunna vara motiverat att använda S-enantiomeren isolerad inom veterinärmedicinen? Går det att dra sådana slutsatser utifrån den publicerade litteraturen?

MATERIAL OCH METODER

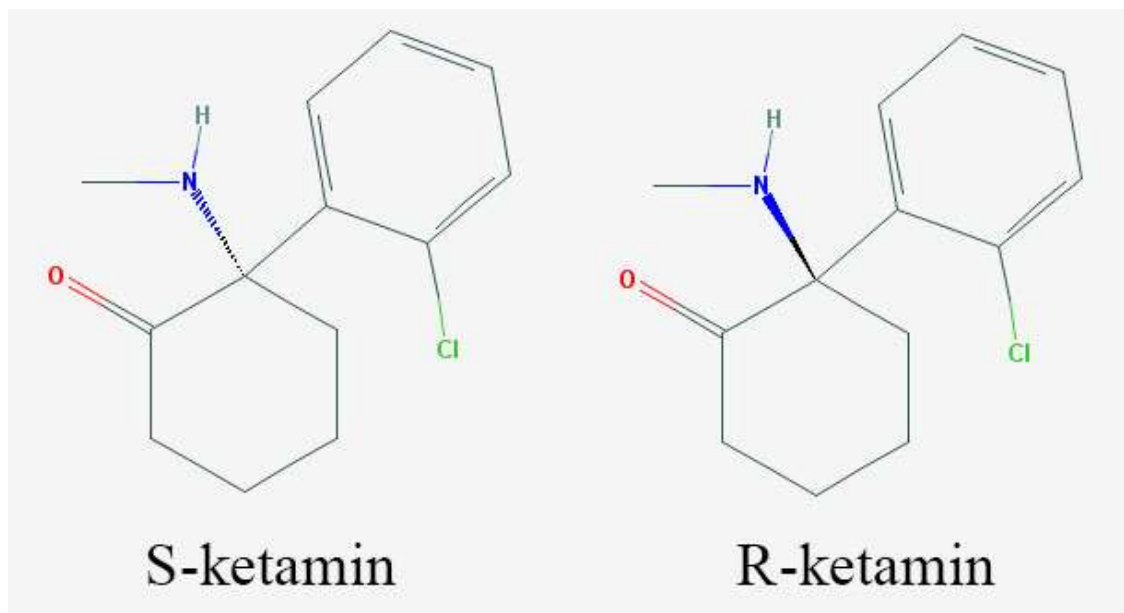
Litteratur hämtades efter sökningar i databaserna Web of Science, PubMed och Primo. Sökord som användes var ’S-ketamine’, ’racemic ketamine’, ’enantiomer’, ’enantioselective’, ’animals’, ’veterinary medicine’, ’pharmacokinetics’, ’pharmacodynamics’, ’dissociative anesthesia’, ’anesthesia’ och ’anesthesiology’ i olika kombinationer. Artiklar som jämförde skillnader mellan S-ketamin och R-ketamin eller racemat *in vivo* prioriterades. Studier på människa inkluderades men de med fokus på psykologiska tillstånd eller effekter bortprioriterades överlag. Litteraturen som användes var i fulltext uteslutande på engelska eller svenska.

LITTERATURÖVERSIKT

Kemisk struktur

Ketamin är en kiral molekyl vilket betyder att den förekommer som ett enantiomeriskt par, S-ketamin och R-ketamin (Peltoniemi *et al.*, 2016). Ett enantiomeriskt par är två stereoisomerer som är varandras spegelbilder och en molekyl kallas kiral när den inte kan överlappa sin spegelbild oavsett hur den vrids i rymden (Landoni *et al.*, 1997, Nelson & Cox, 2013). Stereoisomerer är kemiska substanser med samma molekylformel men som skiljer sig i hur de

kemiska grupperna är disponerande i det tredimensionella rummet, se Figur 1. Stereoisomeri som förekommer på grund av en assymetriskt bunden kolatom, ett kiralt centra, ger två enantiomerer (Peltoniemi *et al.*, 2016). Det finns olika nomenklatur för att beskriva detta (Landoni *et al.*, 1997, Nelson & Cox, 2013). Ett sätt är ge de kemiska grupperna runt ett kiralt centra en prioritetsordning, i första hand efter atomvikt, som ger grupperna lägre prioritet i riktning åt höger eller vänster runt den centrala kolatomen. Den enantiomer där rotationen sker åt höger benämns då med R (*rectus*) och den där rotationen sker åt vänster med S (*sinister*). När ketamin genomgår metabolisering *in vivo* bibehålls det kirala centrat hos dess aktiva metabolit, norketamin, som också existerar som två enantiomerer (Landoni *et al.*, 1997).



Figur 1. Strukturformel för S-ketamin respektive R-ketamin, där en streckad triangel indikerar att gruppen är i riktning bort från läsaren medan en ifylld triangel indikerar att gruppen är i riktning mot läsaren, av National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Database (u.å) Esketamine och Arketamine.

Stereospecificitet

Även om enantiomerer ofta har lika fysikaliska egenskaper i en akiral miljö är det värt att poängtera att biologiska system är kirala miljöer (Landoni *et al.*, 1997). En miljö är kiralt när de olika enantiomererna interagerar med miljön på skilda vis eftersom miljön de agerar mot också har kiralitet. Detta kan även benämnas stereospecificitet och är förmågan hos miljön att skilja mellan två stereoisomerer (Nelson & Cox, 2013). Det kan uppkomma i farmakokinetiska processer, i huvudsak de som innefattar bärarprotein, receptorer eller enzymer, och förekommer vid inbindning till plasma- och vävnadsproteiner, biotransformation och renalt clearance (Landoni *et al.*, 1997). Skillnader i farmakokinetisk profil enantiomerer emellan kan också bero på en omvandling från en isomer till den andra, en såkallad inversion. Stereospecificitet kan också förekomma farmakodynamiskt. Den kan vara kvalitativ eller kvantitativ. Kvalitativ stereospecificitet innebär att enantiomererna ger olika effekter. Kvantitativ stereospecificitet betyder att de enskilda enantiomererna ger samma biologiska effekt men med olika potens – den enantiomer som har högst potens kallas euomer och den med lägre potens istomer.

Farmakokinetik

Ketamin administreras intravenöst, i.v., eller intramuskulärt, i.m. (Posner & Burns, 2009). Upptag kan även ske via orala och rektala slemhinnor (Hanna *et al.*, 1988). När ketamin metaboliseras genomgår det N-demethylation, en oxidativ process som katalyseras av enzymer ur bland annat cytokrom P450-familjen. (Adams *et al.*, 1981, Woolf & Adams, 1987, Peltoniemi *et al.*, 2012). Flera olika metaboliter förekommer men till störst andel (80%) bildas norketamin (Adams *et al.*, 1981). Norketamin är biologiskt aktiv men moderssubstanten står för den huvudsakliga anestetiska effekten (Leung & Baillie, 1986). *In vivo* metaboliseras både ketamin och norketamin vidare inom loppet av minuter och metaboliter utsöndras via galla och urin, med undantag för hos katt där ketamin utsöndras i urin i huvudsakligen oförändrad form (Leung & Baillie, 1986, Woolf & Adams, 1987, Hanna *et al.*, 1988, Mion & Villeveille, 2013). Hos råtta sker metabolismen inte bara i lever utan även i njurar, tarmar och lungor (Edwards & Mather, 2001). På råtta var värden för arean under kurvan (AUC), som representerar total exponering för substansen, signifikant högre för S-ketamin och S-norketamin än för respektive R-enantiomerer när racemat ketamin administrerades. Detta har inte påvisats hos människa (Geisslinger *et al.*, 1993). Hos häst var förhållandet mellan S-ketamin och R-ketamin lika, men förhållandet mellan norketamins enantiomerer olika, över tid efter en i.v bolusdos racemat ketamin (Delatour *et al.*, 1991, Larenza *et al.*, 2007). Förhållandet mellan S-norketamin och R-norketamin var 72:28 efter fem minuter och 90:10 efter 40 minuter eller, för hästar som även administrerats isofluran, så var AUC för S-norketamin $17,8 \pm 6,4 \mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$ jämfört med $10,4 \pm 3 \mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$ för R-norketamin. Även på hund som administrerats racemat ketamin var förhållandet mellan R-ketamin och S-ketamin detsamma över tid, men det fanns skillnader i AUC mellan norketamins enantiomerer (Romagnoli *et al.*, 2017). R-norketamin hade en AUC om $39.25 \pm 12.00 \mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$ och S-norketamin $30.11 \pm 14.12 \mu\text{g}/\text{min}/\text{ml}$.

Halveringstiden för elimination av ketamin är ungefär 1 timme på hund, katt samt häst och systemiskt clearance är cirka 20-30 ml/min/kg beroende på djurslag (Kaka *et al.*, 1978, Kaka & Hayton 1980, Hanna *et al.*, 1988). I Tabell I presenteras värden för systemiskt clearance av ketamins enantiomerer för hund, häst och människa efter administrering av racemat ketamin. Under dessa förhållanden har S-enantiomeren ett högre clearance än R-enantiomeren hos människa (Geisslinger *et al.*, 1993, Ihmsen *et al.*, 2001). Hos hundar som sövts med halotan och därefter fått racemat ketamin har S-ketamin ett 35% högre clearance än R-ketamin (Henthorn *et al.*, 1999). I motsats till detta finns inga statistiskt signifikanta skillnader i systemiskt clearance mellan ketamins enantiomerer hos hund som istället sövts med sevofluran (Romagnoli *et al.*, 2017). Detta stämmer överrens med resultat hos häst som inte heller har skillnader i systemiskt clearance enantiomererna emellan (Larenza *et al.*, 2007).

Ges S-ketamin isolerad till människa är clearance för denna $26,3 \pm 3,5 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$, vilket är en statistisk skillnad gentemot när den gavs i racemat mix (Ihmsen *et al.*, 2001). I motsats var clearance för S-enantiomeren $16,4 \pm 5,7 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$ när dosen av isolerat S-ketamin var 1 mg/kg och hade ingen statistiskt signifikant skillnad gentemot clearance för S-enantiomeren när en gavs i racemat mix på en dos om 2 mg/kg till människa (Geisslinger *et al.*, 1993). Inga signifikanta skillnader i clearance sågs heller för S-enantiomeren om den gavs isolerat (med en dos om 2 mg/kg respektive 1,1 mg/kg) eller i racemat mix (med en dos om 4 mg/kg respektive 2,2 mg/kg) till hund respektive häst (Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017).

Tabell I. Medelvärde \pm standardavvikelsen för systemiskt clearance för S-ketamin och R-ketamin efter administrering av enkel i.v bolusdos racemat ketamin för hund och människa

| Referens | Djurslag | S-ketamin (ml/kg/min) | R-ketamin (ml/kg/min) |
|----------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|
| Romagnoli <i>et al.</i> , 2017 | Hund | 71,82 \pm 12,80 | 67,48 \pm 10,68 |
| Henthorn <i>et al.</i> , 1999 | Hund | 29,9 \pm 4,5 | 22,2 \pm 1,7 |
| Larenza <i>et al.</i> , 2007 | Häst | 40 \pm 1 | 40 \pm 1 |
| Geisslinger <i>et al.</i> , 1993 | Människa | 19,1 \pm 7,2 | 16,5 \pm 4,8 |
| Ihmsen <i>et al.</i> , 2001 | Människa | 18,5 \pm 0,7 | 13,8 \pm 1,3 |

Farmakodynamik

Ketamins neurofarmakologi är komplex men viktigast är dess verkan som icke-kompetitiv antagonist på N-Methyl-D-Aspartate-(NMDA)-receptorer (Anis *et al.*, 1983, Mion & Villeveille, 2013). Det är jonkopplade receptorer vars aktivering kräver att flera föreningar, bland annat den stimulerande aminosyran glutamat, verkar ko-operativt. Aktiveras receptorerna öppnas jonkanaler och Ca^{2+} flödar in i cellen. Blockeras NMDA-receptorerna, så som när ketamin binder in som icke-kompetitiv antagonist, så minskar tiden som jonkanalerna är öppna och inflödet av joner hindras. Hos råttor *in vitro* har S-ketamin 1,36 högre affinitet för inbindningsstället på NMDA-receptorerna med ett IC_{50} -värde på $1,82 \pm 0,25$ S-ketamin jämfört med $2,66 \pm 0,32$ för racemat ketamin (Liu *et al.*, 2006).

Ketamin ger en kortvarig dissociativ anestesi som karaktäriseras av ett kataleptiskt tillstånd med förekomst av ökad muskeltonus (White *et al.*, 1982). Dessutom kan muskelrörelser, att ögonen förblir öppna, nystagamus och att corneal- och ljusreflexerna i ögat kvarstår förekomma. Utöver den anestetiska effekten ger ketamin analgesi, även vid subanestetiska doser. Hos människa ger S-ketamin en generell anestesi med färre spontana rörelser i jämförelse med både R-ketamin och racemat ketamin (White *et al.*, 1980). Detta har inte observerats hos hund (Delforge *et al.*, 1991). Vid anestesi med ketamin ökar hjärtfrekvens och blodtryck något men inte till samma grad som andra anestetikum som administreras intravenöst (Peltoniemi *et al.*, 2016). På respirationen har ketamin en mild effekt och ger genrellt en bibehållen tonus i luftvägarna, även om intubering rekommenderas (Posner & Burns, 2009). Det är inga skillnader mellan enantiomererna i påverkan på andningsfrekvensen och muskltonus i luftvägarna hos häst, andningsfrekvens hos hund, get samt katt eller hjärtfrekvens för något av de nämnda djurslagen (Rosetti *et al.*, 2007, Larenza *et al.*, 2008a, Larenza *et al.*, 2008b, Jud *et al.*, 2010, Romagnoli *et al.*, 2017). Undantaget är att S-ketamin ger en signifikant högre hjärtfrekvens än racemat ketamin, tills 15 minuter efter intubation, vid induktion av hund som premedicinerats med midozalam (Casoni *et al.*, 2015). Efter upprepade bolusdoser i.v. av S-ketamin var hjärtfrekvensen mellan 110-152 slag/minut och efter racemat ketamin 95-130 slag/minut. Administrerades ketaminet som konstantinfusion efter en initial bolusdos var dessa skillnader ej signifikanta. Ges ketamin tillsammans med andra läkemedel som dämpar det centrala nervsystemet, exempelvis diazepam som är tillhörande samma substansgrupp som midozalam, kan respiratoriska och kardiovaskulära bieffekter öka (Plumb, 2011).

I Tabell II presenteras de doser S-ketamin, R-ketamin och racemat ketamin som, för olika djurslag, ger ekvivalenta kliniska effekter och i Tabell III de estimerade ED_{50} -värden för enantiomererna och racematet för råttor och mus. Hos människa var potensration mellan S-

ketamin och R-ketamin ungefär 3,4:1 och är snarlikt den hos svin (3,8:1) och råtta (3:1) (Marietta *et al.*, 1977, White *et al.*, 1980, Schmidt *et al.*, 1999). För hund var potensförhållandet 1:1 till 1:1,5 mellan racemat ketamin och S-ketamin (Duque *et al.*, 2008, Casoni *et al.*, 2015). Liknande förhållande gällde även för häst (1:1,4) och mus (1:1,35) (Liu *et al.*, 2006, Rosetti *et al.*, 2008).

Tabell II. Medelvärde \pm standardavvikelsen för totala doser av S-ketamin, R-ketamin respektive racemat ketamin som ger ekvivalenta kliniska effekter hos aktuella djurslag i de aktuella försöken

| Referens | Djurslag | Klinisk effekt | S-ketamin (mg/kg) | R-ketamin (mg/kg) | Racemat ketamin (mg/kg) |
|-------------------------------|----------|-------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|
| White <i>et al.</i> , 1980 | Människa | Kirurgiskt sövningsdjup | 2,4 | 8,5 | 5,4 |
| Rosetti <i>et al.</i> , 2008 | Häst | Kirurgiskt sövningsdjup | 3,9 \pm 0,7 | - | 5,8 \pm 1,5 |
| Duque <i>et al.</i> , 2008 | Hund | Nedsatt medvetandegrad | 7,76 \pm 2,17 | - | 9,82 \pm 3,02 |
| Casoni <i>et al.</i> , 2015 | Hund | Sväljreflex försvinner | 3 4,02 \pm 1,56 | - | 4,5 4,01 \pm 1,42 |
| Larenza <i>et al.</i> , 2008b | Katt | Kirurgiskt sövningsdjup | 6 | - | 10 |
| Jud <i>et al.</i> , 2010 | Get | Induktion | 1,5 | - | 3 |
| Schmidt <i>et al.</i> , 1999 | Svin | Sidoläge | 4,8 \pm 0,4 | 18 \pm 2,3 | - |

Hos katt behövdes 60% av en racemat dos för att ge samma kliniska effekter vid anestesi med S-ketamin (Larenza *et al.*, 2008b). Det krävdes ungefär dubbelt så mycket racemat som ren S-ketamin för att nå liknande sövningsdjup på getter, vilket även stämde på människa (White *et al.*, 1980, Ihmsen *et al.*, 2001, Jud *et al.*, 2010). På människa var behovet av ytterligare substanser (lustgas och tiopental) för ett fullgott anestesidjup dessutom mindre med S-ketamin (5%) än för R-ketamin (26%) och racemat ketamin (20%) (White *et al.*, 1980).

Tabell III. Estimerade ED₅₀-värde för S-ketamin, R-ketamin respektive racemat ketamin som gav nedsatt medvetenadegrad eller förlust av rättningsreflex

| Referens | Djurslag | S-ketamin (mg/kg) | R-ketamin (mg/kg) | Racemat ketamin (mg/kg) |
|-------------------------------|----------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Jud <i>et al.</i> , 2010 | Mus | 51 | - | 69 |
| Marietta <i>et al.</i> , 1977 | Råtta | 3,5 | 10,3 | 5,6 |

Under uppvaknandet efter narkos har hallucinationer och en känsla av olust rapporterats hos människa (White *et al.*, 1982). Även djur kan uppvisa oroliga uppvak och försiktighet bör tillämpas, speciellt med större djur såsom hästar, då oro under uppvaket kan leda till att djuren skadar sig själva eller sin omgivning (Posner & Burns, 2009). Om ketamin används tillsammans med halotan eller CNS-depressiva läkemedel kan återhämtningen förlängas (White *et al.*, 1975, Plumb, 2011). Hos människa fanns en högre incidens av hallucinationer och rastösthed vid uppvak efter administrering av R-ketamin (37%) jämfört med racemat ketamin (15%) och S-

ketamin (5 %) (White *et al.*, 1980). Dessutom var tiden för återhämtning, från dess att infusionen avstannas tills patienterna är fullt orienteringsbara, kortare för S-ketamin jämfört med racemat ketamin, 27 ± 18 minuter respektive 33 ± 15 minuter (Ihmsen *et al.*, 2001). Detta gällde även hos hund där återhämtning tog $45 \pm 5,5$ minuter om de fått S-ketamin och $60 \pm 5,2$ minuter om de fått racemat ketamin (Duque *et al.*, 2008). Ponnyer som premedicerats med xylazine kunde efter avslutad anestesi med S-ketamin resa sig i genomsnitt efter 19 minuter jämfört med 27 minuter för racemat ketamin (Larenza *et al.*, 2008a). Däremot var tiden det tog att ställa sig efter anestesi för hästar som premedicerats med diazepam och genomgått kastration liknande om de fått S-ketamin eller racemat (Rosetti *et al.*, 2008). Dock behövde två av åtta hästar som sövdes med racematet sederas med romifidine då de försökte ställa sig innan de var koordinerade eller starka nog, medan de som fick S-ketamin kunde resa sig utan komplikationer.

DISKUSSION

Utifrån underlaget presenterat i denna litteraturstudie går det att identifiera vissa tecken på farmakologiska skillnader mellan S-ketamin, R-ketamin samt racemat ketamin hos olika djurslag. Detta gäller både farmakokinetiskt och farmakodynamiskt.

Skillnader i farmakokinetik

Norketamins plasmakoncentration

Hos häst och hund, samt råtta, har skillnader i plasmakoncentrationer mellan S- respektive R-norketamin observerats (Delatour *et al.*, 1991, Edwards & Mather, 2001, Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017). Dessa skillnader skulle kunna förklaras av en enantioselektivitet i något steg av ketamins metabolism. Isomerer i ett enantiomeriskt par kan interagera med enzymer på skilda vis från varandra (Landoni *et al.*, 1997). Därmed ter det sig inte omöjligt att enantioselektivitet hos de metaboliserande enzymerna under den cytokoromberoende N-demetylationen av ketamin skulle kunna vara orsaken till skillnaderna i plasmakoncentrationerna av S- respektive R-norketamin. Hos häst skulle den då ske med fördel för S-ketamin och hos hund med fördel för R-ketamin för att producera de plasmakoncentrationer som observerats. Hos häst var plasmakoncentrationen för S-norketamin högre än R-norketamin, medans tvärt om gällde för hund (Delatour *et al.*, 1991, Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017). Det är också möjligt att enantioselekviteten förekommer i andra steg i ketamins metabolism. Hydroxylation, det vill säga vidare metabolisering av norketamin, har visat sig vara enantioselektiv hos råtta (Adams *et al.*, 1981). I de fall där R-norketamin har en uppmätt lägre plasmakoncentration än S-isomeren skulle det därmed kunna vara av att R-norketamin metaboliseras i större utsträckning än S-isomeren.

En annan möjlig förklaring till högre plasmakoncentrationer av S-norketamin är att det sker en inversion från R- till S-ketamin och därefter vidare metabolisering. Hos råtta var AUC-värden för S-enantiomeren av ketamin och norketamin signifikant högre än de för R-enantiomererna, vilket skulle kunna tyda på att det sker en inversion från R-ketamin till S-ketamin innan vidare metabolisering (Edwards & Mather, 2001). Detta verkar dock bara gälla råtta, då på häst, hund samt människa fanns liknande förhållanden över tid mellan S- och R-ketamin (Delatour *et al.*, 1991, Geisslinger *et al.*, 1993, Ihmsen *et al.*, 2001, Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017). Detta tyder på att inversion i ena riktningen inte sker i det stadiet i metabolismen. Det är dock

möjligt att en inversion från en enantiomer till en annan maskeras av att enantiomererna har olika clearance (Geisslinger *et al.*, 1993). Dock påvisades inga skillnader i systemiskt clearance mellan ketamins enantiomer hos häst av Larenza *et al.* (2007). Dessutom påvisades inget R-ketamin när S-ketamin administrerades isolerat hos häst eller hund (Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017). Det motsätter teorin om att en inversion är förklaringen till skillnaderna i plasmakoncentration av norketamins enantiomerer.

Även om det finns tecken på att metabolismen hos häst och hund är enantioselektiv, samt att det finns en djurslagsskillnad i avseende till fördel för vilken enantiomer, så går det inte att dra en helt säker slutsats utifrån detta material. Vad som kan konstateras är dock att en skillnad i plasmakoncentration mellan norketamins enantiomerer har observerats på dessa djurslag, och även på råtta. Skillnaderna i plasmakoncentration som Larenza *et al.* (2007) presenterat var statistiskt signifikanta och skulle därmed kunna antas vara representativt för populationen i helhet. Det skall dock noteras att studiepopulationen var endast sju individer. Romagnoli *et al.* (2017) hade en studiepopulation i liknande storlek. Generellt kan sägas att det är svårt att dra definitiva slutsatser utifrån en enda given studie eftersom det är möjligt att de individer som inkluderades inte är representativa för populationen i sin helhet. Dessutom gäller att ju mindre en studiepopulation är desto svårare är det att rekrytera individer som representerar hela populationen, inkludera extremvärden samt att analysen av resultaten blir känslig för påverkan från potentiella outliers. Därmed kan, signifikanta skillnader till trots, antas att en mindre studiepopulation ger resultat det är svårare att dra övergripande slutsatser utifrån.

Systemiskt clearance

Hos häst som fått racemat ketamin under sövning med isofluran har inga signifikanta skillnader i clearance enantiomererna emellan observerats (Larenza *et al.*, 2007). Det har det dock för hundar som sövts med halotan, men inte för hundar som sövts med sevofluran (Henthorn *et al.*, 1999, Romagnoli *et al.*, 2017). Ungefär 20-25% av halotan och 3 % av sevofluran återfinns som metaboliter till följd av metabolisering av enzymer ur cytochrom P450-familjen i levern (Steffey, 2009). Halotan metaboliseras alltså i större utsträckning i levern än sevofluran och av samma enzymfamilj som ketamin. Det är möjligt att olika inhalationsanestetikum påverkar skillnaderna i resultat genom att till exempel hämma eller inducera metaboliserande enzym (Orpeza-Hernández *et al.*, 2003). Långvarig administrering av låga doser halotan kan ge en ökad metabolism av läkemedel (Steffey, 2009). Det skulle kunna förklara att clearance för S-ketamin är högre hos hundar som sövts med halotan men inte hos hundar som sövts med sevofluran, om det antas att de enzymer som induceras har en högre affinitet för S-isomeren. Ökar leverns förmåga att metabolisera läkemedel kommer det därmed även att kunna öka förmågan att utsöndra detta med konsekvensen att clearance i så fall också ökar. Då bägge populationer var små, fem respektive sex hundar, är det dock återigen svårt att dra några slutsatser.

Fortsättningsvis hade S-ketamin ett högre clearance när det administrerades som isolerad beredning i jämförelse med i racematet hos människa (Ihmsen *et al.*, 2001). Det föreslogs bero på att R-ketamin inhiberade elimination av S-ketamin. Detta motsägs dock av andra studier på människa och mer intressant på häst och hund där dessa skillnader inte observerades (Geisslinger *et al.*, 1993, Larenza *et al.*, 2007, Romagnoli *et al.*, 2017). Dock så genomförde Ihmsen *et al.* (2001) sin studie på en mer homogen grupp (friska män) och utan

läkemedelsinteraktioner till skillnad från de andra studierna. Däremot hade Geisslinger *et al.* (1993) en femfaldigt större population, 50 jämfört med 10, men de bägge djurstudierna hade små populationer om sex hundar respektive sju hästar. Återigen är det svårt att dra övergripande slutsatser utifrån den publicerade litteraturen, delvis på grund av små studiepopulationer.

Skillnader i farmakodynamik

Hjärtfrekvens efter premedicinering med midozalam

Hos många av djurslagen fanns inga skillnader i farmakodynamik enantiomererna emellan med avseende på hjärtfrekvens, muskeltonus i luftvägarna eller andningsfrekvens (Rosetti *et al.*, 2007, Larenza *et al.*, 2008a, Jud *et al.*, 2010, Larenza *et al.*, 2008b Romagnoli *et al.*, 2017). Ketamin har jämförelsevis en låg påverkan på dessa system i allmänhet (Posner & Burns 2009, Peltoniemi *et al.* 2016). Det är möjligt att en eventuell enantiomerisk skillnad är så marginell att den är svår att urskilja kliniskt. En signifikant skillnad i hjärtfrekvens mellan S-ketamin och racematet förekom däremot för hundar som premedicerats med midozalam (Casoni *et al.*, 2015). Gruppen som fått S-ketamin hade en signifikant högre hjärtfrekvens än gruppen som fått racemat ketamin. Midozalam, en benzodiazepam likt diazepam, kan ha haft en påverkan och ökat de kardiovaskulära bieffekterna (Plumb, 2011). Dock bör bägge grupper påverkas lika mycket av läkemedelsinteraktionen då de premedicerades enligt samma protokoll. Däremot så var skillnaden endast signifikant när djuren fick S-ketamin eller racemat ketamin som upprepade bolusdoser, men inte när den gavs som konstantinfusion efter en initial bolusdos. En rimlig slutsats kan därmed vara att hur ketaminet administreras har en inverkan på ökningen av och skillnaden i hjärtfrekvens mellan ketamins enantiomerer. Casoni *et al.* (2015) hade en studiepopulation om 68 hundar i gruppen som fick upperapade bolusdoser och 40 hundar i gruppen som fick konstantinfusion, där samtliga var klientägda hundar av varierande raser. Det är därmed möjligt att det finns individvariationer som påverkar resultaten och därmed även möjligheten att dra slutsatser utifrån materialet.

Potens hos ketamins enantiomerer

På människa är S-ketamin den isomer med högst potens (euomer) och R-ketamin den med lägre potens (istomer) med ett potensförhållande om 3,4:1 (White *et al.*, 1980). Hos våra husdjur var utslagen inte lika tydliga. Inga av de presenterade studierna visade på ett motsatt förhållande enantiomererna emellan, men däremot var skillnaderna i potens lägre eller obefintliga hos vissa djurslag både när isolerade enantiomerer jämfördes och när S-ketamin jämfördes med racemat ketamin (Marietta *et al.*, 1977, Schmidt *et al.*, 1999, Rosetti *et al.*, 2008, Duque *et al.*, 2008, Larenza *et al.*, 2008b, Jud *et al.*, 2010, Liu *et al.*, 2010, Casoni *et al.*, 2015). Återigen var populationsstorlekarna genomgående små för samtliga studier vilket, som tidigare diskuterats, kan göra det svårare att dra slutsatser utifrån resultaten. Den största studiepopulationen hade Duque *et al.* (2008) med 108 hundar. Deras resultat om ett potensförhållande om 1:1.29 mellan racemat ketamin och S-enantiomeren indikerar dock endast en marginell skillnad. Det kan vara önskvärt att ge ett läkemedel med högre potens då generellt gäller att ju lägre potens ett läkemedel har desto högre måste dosen vara (Rang *et al.*, 2012). Ju högre dos, desto mer sannolikt att molekylerna binder andra bindingsställen än det huvudsakliga för dess verkan, vilket kan resultera i en ökad förekomst av biverkningar. Därmed kan antas att om skillnaden i potens är marginell blir även fördelarna med att använda istomeren marginella. Det kvarstår dock att det finns en viss skillnad mellan enantiomerernas potens, om än av varierande grad, på våra

djurslag vilket skulle kunna förklaras av skillnader i affinitet för NMDA-receptorn per demonstrerat på råttan av Liu *et al.* (2006).

Aterhämtning efter anestesi

Hos hund observerades en snabbare återhämtning från narkos efter administrering av S-ketamin men däremot inga färre spontana rörelser under anestesi som hos människa (White *et al.*, 1980, Delforge *et al.*, 1991, Duque *et al.*, 2008). Gäller att S-ketamin är den mer potenta isomeren är det möjligt att detta kan vara en bidragande faktor till ett snabbare uppvak. Med mindre doser för att nå adekvat sövningsdjup är det mindre mängd läkemedel som behöver elimineras av kroppen. Hos häst fanns motsägande resultat angående tiden för återhämtning (Larenza *et al.*, 2008a, Rosetti *et al.* 2008). Larenza *et al.* (2008a) såg en viss skillnad i tiden det tog för hästarna att ställa sig upp medan Rosetti *et al.* (2008) rapporterade inga skillnader i tid för återhämtning, men däremot att hästarna som fått S-ketamin ställde sig med bättre koordination. Resultaten skulle kunna bero på individskillnader bland de individer som deltog i studien eftersom studiepopulationerna, återigen, var genomgående små. En oroligare häst kan troligen vara mer benägen att resa sig snabbare och med sämre koordination än en häst som inte är lika stresspåverkad, oavsett vilken enantiomer djuret fått. Därmed gäller även denna gång att slutsatser är svåra att dra.

Slutsats

Det finns vissa indikationer på farmakologiska skillnader enantiomererna emellan utifrån underlaget som den här litteraturstudien baseras på. Det går dock inte att påstå att det underlag som presenterats är tillräckligt för att kunna dra slutsatser kring hurvida användning av S-enantiomeren är att föredra framför racemat ketamin på våra djurslag. Spekulation, potentiella läkemedelsinteraktioner och motsägelsefulla resultat från överlag små populationer där individskillnader kan påverka resultaten gör att det behövs mer forskning med större populationer för ge underlag för säkrare behandlingsrekommendationer. Därmed inte sagt att litteraturen presenterad, eller att fortsättningsvis evaluera enantiomererna var för sig, är irrelevant. Det är av intresse att kunna motivera varför två isomerer finns i ett givet läkemedel och om de uppvisar skillnader i egenskaper. Landoni *et al.* (1997) hävdar: finns två stereoisomerer i ett läkemedel bör bägges närvaro vara rättfärdigad. Vidare skriver författarna att administrering av racemat beskrivits som ”*polypharmacy with no therapeutic rationale*”, eftersom ration mellan enantiomerer oftast bestäms utifrån syntesen och inte utefter klinisk avvägning. Men då racemat ketamin har används kliniskt sedan 1970-talet, går det att dra slutsatsen att det i dagsläget inte finns tillräckligt med stöd i litteraturen för att utmana praxis med användning av racemat ketamin på våra djurslag.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams, J.D., Baillie, T.A., Trevor, A.J. & Castagnoli Jr, N. (1981). Studies on the biotransformation of ketamine 1 – identification of metabolites produced in vitro from rat liver microsomal preparations. *Biological Mass Spectrometry*, vol. 8 (11), ss. 527-538. DOI: <https://doi.org/10.1002/bms.1200081103>
- Anis, N. A., Berry, S.C., Burton, N.R & Lodge, D. (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology*, vol. 79 (2), ss. 565-575. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
- Casoni, D., Spadavecchia, C. & Adami, C. (2015). S-ketamine versus racemic ketamine in dogs: their relative potency as induction agents. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 42 (3) ss. 250-259. DOI: <https://doi.org/10.1111/vaa.12200>
- Delatour, P., Jaussaud, P., Courtot, D. & Fau D. (1991). Enantioselective N-demethylation of ketamine in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 14 (2) ss. 209-212. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1991.tb00825.x>
- Delforge, J., Davot, J.L., Boisrame, B. & Delatour, P. (1991). Enantioselectivity in the anaesthetic effect of ketamine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 14, ss. 418-420. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1991.tb00856.x>
- Duque, J. C., Olenskovicz, N., Guirro, E.C.B.P., Valadão, C.A.A. & Soares, V.E. (2008). Relative potency of ketamine and S-ketamine in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 31 (4), ss. 344-348. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00965.x>
- Edwards, S.R. & Mather, L.E. (2001). Tissue uptake of ketamine and norketamine enantiomers in the rat. Indirect evidence for extrahepatic metabolic inversion. *Life Sciences*, vol. 69, ss. 2051-2066. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01287-5](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01287-5)
- Läkemedelsindustriföreningen (2018). *FASS.se - sökresultat för "ketamin"*. Tillgänglig: <https://www.fass.se/LIF/result?query=ketamin&userType=1> [2018-04-04]
- Geisslinger, G., Hering, W., Thomann, P., Knoll, R., Kamp, H-D. & Brune, K. (1993). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 70, ss. 666-671. Tillgänglig: [http://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)45822-3/pdf](http://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)45822-3/pdf) [2018-04-04]
- Hanna, R. E., Borchard, R. E., Schmidt, S. L. (1988) Pharmacokinetics of ketamine HC1 and metabolite I in the cat: a comparison of i.v., i.m., and rectal administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 11, ss. 84-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00125.x>
- Henthorn, T.K., Krejcie, T.C., Neimann, C.U., Ender-Klein, C., Shanks, C.A. & Avram, M. J. (1999). Ketamine distribution Described by Recirculatory Pharmacokinetic Model Is Not Stereoselective. *Anesthesiology*, vol. 91, ss. 1733-43. Tillgänglig: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1946309> [2018-03-10]

- Ihmsen, H., Geisslinger, G. & Schuttler, J. (2001). Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. DOI: 10.1067/mcp.2001.119722
- Jud, R., Picek, S., Makara, M.A., Steininger, K., Hässig, M. & Bettscharts-Wolfensberger, R. (2010). Comparison of racemic ketamine and S-ketamine as induction agents for the induction of anesthesia in goats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 37 (6) ss. 511-518. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00570.x>
- Kaka, J.S., Klavano, P.A. & Hayton, W.L. (1979) *Pharmacokinetics of Ketamine in the Horse*. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 40 (7), ss. 978-81.
- Kaka, J. S. & Hayton, W.L. (1980) Pharmacokinetics of Ketamine and Two Metabolites in the Dog. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, vol. 8 (2), ss. 193-202. Tillgänglig: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01065193> [2018-03-30]
- Landoni, M.F., Soraci, A.L., Delatour, P. & Lees, P. (1997). Enantioselective behavior of drugs used in domestic animals: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 20, ss. 1-16. DOI: 10.1046/j.1365-2885.1997.00045.x
- Larenza, M.P., Landoni, M.F., Levionnois O.L., Knobloch, M., Kronen, P.W., Theurillat, R., Schatzmann, U. & Thormann, W. (2007). Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration during isoflurane anaesthesia in Shetland ponies. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 98 (2), ss. 204-12. DOI: 10.1093/bja/ael336
- Larenza, M.P., Knobloch, M., Landoni, M. F., Levionnois, O.L., Kronen, P.W., Theurillat, R., Schatzmann, U. & Thormann, W. (2008a). Stereoselective pharmacokinetics of ketamine and norketamine after racemic ketamine or S-ketamine administration in Shetland ponies sedated with xylazine. *The Veterinary Journal*, vol. 177 (3), ss. 432-435. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.05.005
- Larenza, M.P., Athaus, H., Contort, A., Balmer, C., Schatzmann, U. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2008b) Anesthesia recovery quality after racemic or S-ketamine administration to male cats undergoing neutering surgery. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, vol. 150 (12), ss. 599-607. DOI: <https://doi.org/10.1024/0036-7281.150.12.599>
- Leung, L. Y. & Baillie, T.A. (1986) Comparative Pharmacology in the Rat of Ketamine and Its Two Principal Metabolites, Norketamine and (2)-6-Hydroxynorketamine. *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 29 (11), ss. 2396-2399. DOI: 10.1021/jm00161a043
- Liu, J., Ji, X-Q. & Zhu, X-Z. (2006) Comparison of psychic emergence reactions after (±)-ketamine or (+)-ketamine in mice. *Life Sciences*, vol. 78 (16), ss. 1839-1844. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.027>
- Marietta, M.P., Way, W.L., Castagnoli Jr, N. & Trevor, A.J. (1977) On the pharmacology of the ketamine enantiomorphs in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 202 (1), ss. 157-165.

Mion, G. & Villevielle, T. (2013). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, vol. 19, ss. 370-380. DOI: 10.1111/cns.12099

National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Database (u.å)
Esketamine, CID=182137. Tillgänglig: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/182137>
[2018-03-08]

National Center for Biotechnology Information, PubChem Compound Database (u.å);
Arketamine, CID=644025. Tillgänglig: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644025>
[2018-03-08]

Nelson, D & Cox, M (2013). *Lehninger Principles of Biochemistry*, 6th ed. New York, NY: W. H. Freeman, ss. 18-20

Oropeza-Hernández, L.F., uintanilla-Vega, B., Reyes-Mejia, R.A., Serrano, C.J, Garcia-Latorre, E.A., Dekant, W., Manno, M. & Albores, A. (2003) Trifluoroacetylated adducts in spermatozoa, testes, liver and plasma and CYP2E1 induction in rats after subchronic inhalatory exposure to halothane. *Toxicology Letters*, vol. 144(1), ss. 105-116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00335-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00335-1)

Peltoniemi, M. A., Saari, T. I., Hagelberg N. M., Laine, K., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J. & Olkkola, K. T. (2012). Rifampicin has a Profound Effect on the Pharmacokinetics of Oral S-Ketamine and Less on Intravenous S-Ketamine. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 111 (5), ss. 323-332. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00908.x

Peltoniemi M. A., Hagelberg N.M., Olkkola, K.T. & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 55, ss. 1059-1077. DOI: 10.1007/s40262-016-0383-6.

Plumb, D. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, ss. 762-768

Posner, L. P. & Burns, P. (2009). Injectable anesthetic agents. I: Riviere., Papich, Adams (red). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 9th ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing, ss. 279-284

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M, Flower, R. J & Henderson G. (2012). How drugs act: general principles. *Rang & Dale's Pharmacology*, 7th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, St Louis, Toronto: Elsevier Churchill Livingstone, s. 7

Romagnoli, N., Bektas, R.N., Kutter, A.P., Barbarossa, A., Roncada, P., Hartnack, S. & Bettschart-Wolfensberger, R. (2017) Pharmacokinetics of ketamine and norketamine enantiomers after racemic or S-ketamin IV bolus administration in dogs during sevoflurane anaesthesia. *Research in Veterinary Science*, vol. 112, ss. 208-213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.05.005>

Rossetti, R.B., Gaido Cortopassi, S.R., Intelizano, T., de Lima Machado, T.S. & Ferreira da Cruz, R.S. (2008). Comparison of ketamine and S-ketamine, with romifidine and diazepam, for total intravenous anesthesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, vol. 35 (1), ss. 30-37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00351.x>

- Steffey, E. P. (2009). Inhalation anesthetics. I: Riviere., Papich, Adams (red). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 9th ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing, ss. 229-263
- White, P. F., Johnston, R. R., Pudwill, C. R. (1975) Intercation of Ketamine and Halothane in Rats. *Anesthesiology*, vol. 42 (2), ss. 179-186. Tillgänglig: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1961410> [2018-03-30]
- White, P.F., Ham, J., Way, W.L. & Trevor, A.J. (1980) Pharmacology of Ketamine Isomers in Surgical Patients. *Anesthesiology*, vol. 52, ss. 231-239.
- White, P.F., Way, W.L. & Trevor, A.J. (1982). Ketamine – Its Pharmacology and Therapeutic Uses. *Anesthesiology*, vol. 56, ss.119-136.
- Woolf, T.F, Adams, J.D. (1987). Biotransformation of ketamine, (Z)-6-hydroxyketamine, and (E)-6-hydroxyketamine by rat, rabbit, and human liver microsomal preparations. *Xenobiotica*, vol. 17 (7), ss. 839-847. DOI: 10.3109/00498258709043993