

Mise au point

La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique

Ketamine in the management of acute pain: from pharmacology to clinical applications

M. Chauvin

Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne Billancourt, France

Résumé

La kétamine est un anesthésique général connu depuis longtemps. Le rôle des récepteurs N-méthyl-D-aspartate dans la douleur nociceptive a entraîné un regain d'intérêt des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine. De nombreuses études animales sur la kétamine et la tolérance aux morphiniques ont montré des résultats prometteurs. Les récentes données expérimentales animales et cliniques ont clairement mis en évidence que le processus douloureux est lié à un équilibre entre des systèmes pronociceptifs et antinociceptifs. Aussi, la douleur ressentie n'est pas uniquement le fait de l'influx nociceptif mais résulte aussi de processus de sensibilisation centrale. Nous avons analysé dans cette mise au point les données expérimentales et cliniques et discuté de l'efficacité de faibles doses de kétamine dans la prise en charge de la douleur aiguë lors d'administration isolée ou en association avec d'autres substances antalgiques comme la morphine. Les faibles doses de kétamine comprennent un bolus intraveineux (0,1 à 0,5 mg/kg) suivi d'une perfusion à débit continu de 1 à 2 mcg/kg/min pendant 24 à 48 heures. Ces doses de kétamine améliorent la douleur postopératoire en diminuant la composante hyperalgésique et limite la tolérance morphinique ce qui s'accompagne d'une baisse de la consommation en analgésiques tout en améliorant la qualité de l'analgésie. Les effets secondaires psychodysléptiques diminuent avec les faibles doses de kétamine. Cela suggère que l'administration de faibles doses de kétamine est sûre et utile dans la prise en charge de la douleur postopératoire quand elle est utilisée comme adjuvant aux anesthésiques locaux, morphiniques et autres substances analgésiques.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Abstract

Ketamine is a well-known general anesthetic in use for a long time. The role of NMDA receptor in the processing of nociceptive input has led to renewed clinical interest in N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists such as ketamine. Animal studies on ketamine and opioid tolerance have shown promising results. Recent data in animal experiments as in clinical trials have clearly reported that pain modulation is related to an equilibrium between antinociceptive and pronociceptive systems. Therefore, the apparent pain level could not only be a consequence of a nociceptive input increase but could also result from a pain sensitization process. We evaluate the clinical literature and discuss the efficacy of low-dose ketamine in the management of acute pain when administered alone or in conjunction with other analgesic agents as morphine. Low-dose of ketamine is a peroperative intravenous bolus (0.1 to 0.5 mg/kg) followed by a constant infusion rate (1 to 2 mcg/kg per min) for 24 to 72 hours. Those ketamine doses improved postoperative pain management by reducing hyperalgesia due to both surgical trauma and high peroperative opioid doses. This antihyperalgesic action of ketamine also limited the postoperative morphine tolerance leading to a decrease in analgesic consumption and an increase in the analgesia quality. Adverse effects were not increased with small dose ketamine. The evidence suggests that low-dose ketamine is a safe and useful in postoperative pain management when used as an adjunct to local anesthetics, opioids, or other analgesic agents.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Kétamine ; NMDA ; Douleur ; Analgésie postopératoire

Key words: Ketamine; NMDA; Pain; Postoperative analgesia

Adresse e-mail : marcel.chauvin@apr.aphp.fr (M. Chauvin).

La kétamine est un vieil agent anesthésique général dont les effets résiduels psychodysléptiques ont limité les indications pour l'anesthésie à certaines circonstances cliniques bien précises (urgence, anesthésie pédiatrique, anesthésie pour chirurgie « de surface »). Néanmoins, ses propriétés analgésiques obtenues à des doses dix fois plus faibles que les doses anesthésiques et expliquées par l'inhibition des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du système nerveux central ont réactualisé récemment l'intérêt clinique de cette substance et ouvert la voie au développement d'une nouvelle classe de médicaments analgésiques : les antagonistes NMDA [1].

1. Kétamine : molécule antihyperalgésique et non véritablement analgésique

Quelques études cliniques, certaines déjà anciennes, ont évalué l'intérêt analgésique de la kétamine sur des douleurs expérimentales ou cliniques de type « excès de nociception ». Clements et Nimmo [2] ont mis en évidence une action antinociceptive de deux doses de kétamine par voie IV (0,125 et 0,250 mg/kg) chez des volontaires. L'action antinociceptive apparaissait rapidement dès la cinquième minute, mais de durée très courte, disparaissant dès la dixième minute. Dans cette même étude, les auteurs avaient parallèlement effectué une étude pharmacocinétique et avaient évalué à 100 ng/ml le seuil minimal analgésique, la concentration minimale anesthésique étant comprise entre 600 et 1000 ng/ml. Sur des douleurs postopératoires après extraction dentaire, d'autres auteurs [3] avaient obtenu un effet analgésique intense et rapide avec une dose IV de 0,3 mg/kg de kétamine mais ici encore de **durée courte, n'excédant pas 40 à 50 minutes au maximum**. Les effets indésirables pour cette dose avaient été des vertiges et des troubles visuels avec une sensation de flottement ou de troubles de la perception sans hallucination. Les patients étaient, néanmoins, tous orientés, coopérants et capables d'utiliser une échelle visuelle analogique (EVA). La naloxone n'avait pas permis d'antagoniser l'action de la kétamine. Des résultats identiques ont été retrouvés dans une étude plus récente pour le même type de chirurgie avec une dose IM de 0,8 mg/kg de kétamine racémique [4]. L'efficacité analgésique avait été marquée mais ne dépassait pas 80 minutes. Par voie péridurale, les études rapportent des résultats contradictoires [5–8]. Seule la kétamine sans conservateur peut être administrée par voie périmédullaire [9], puisque le solvant de la kétamine commercialisée en France, le chlorobutanol, est neurotoxique [10]. La kétamine commercialisée en France est donc formellement contre-indiquée pour les voies périmédullaires.

Cette très faible activité analgésique de la kétamine est confirmée par les études mesurant les seuils nociceptifs chez les volontaires. Une dose de 0,15 mg/kg de kétamine i.v. ne modifie ni le seuil ni le gain du réflexe nociceptif de flexion (réflexe RIII) ; en revanche, elle inhibe la sommation temporelle (dite « *wind-up* ») d'une stimulation électrique à haute fréquence [11].

En fait, des études *in vitro* ont montré que la kétamine a un mécanisme d'action antinociceptif très particulier en bloquant le canal du récepteur NMDA par liaison au site de reconnais-

sance phencyclidine (PCP) du récepteur [12]. Il s'agit donc d'un antagonisme NMDA non compétitif. L'isomère S⁺ a une affinité plus grande que l'isomère R⁻ et exposerait ainsi à moins d'effets indésirables mais la kétamine disponible en France est une forme racémique. Les autres mécanismes d'action (fixation sur les récepteurs morphiniques, effet stabilisant de membrane, effet monoaminergique, effet anticholinergique, blocage des canaux calciques) ne concernent pas les doses analgésiques entre 0,1 et 0,5 mg/kg [13].

Or les récepteurs NMDA ne sont surtout mis en jeu qu'en cas de stimulation répétitive à haute fréquence à l'origine d'une sommation temporelle, et dans les états d'hyperalgésie. De nombreux travaux chez l'animal ont montré que les bloqueurs des récepteurs NMDA diminuaient la sommation temporelle des stimulations électriques à haute fréquence [14,15]. D'autres auteurs avaient retrouvé des résultats identiques chez des volontaires soumis à une stimulation électrique à haute fréquence [11,16]. Un travail expérimental plus ancien [17] avait montré une inhibition du *wind-up* par l'application iontophorétique de kétamine tandis que les morphiniques à doses modérées étaient sans effet sur la sommation temporelle. Les bloqueurs NMDA diminuent également l'hyperesthésie du test à la carragénine chez l'animal [18,19] ou l'état d'hypersensibilité produit par des stimulations répétitives [20]. Chez l'homme, la kétamine réduit l'hyperalgésie secondaire produite par la capsaïcine [21,22]. Des résultats identiques ont été retrouvés sur des lésions de brûlures [23,24] et pour d'autres antagonistes NMDA non compétitifs comme le dextrométorphan [25]. La kétamine s'est montrée, par ailleurs, efficace pour diminuer les douleurs ischémiques [26] ainsi que les douleurs neurogènes périphériques [27–29] ou centrales [30–33]. Les récepteurs glutaminergiques sont, en effet, impliqués dans la genèse de certaines douleurs de type neuropathique.

2. Kétamine : cofacteur d'une analgésie multimodale

L'association kétamine–morphine est particulièrement intéressante. Expérimentalement, il a été montré que la kétamine **potentialise l'effet antinociceptif de la morphine** et atténue les phénomènes de tolérance aiguë morphinique. De faibles doses de morphine et de bloqueurs NMDA qui n'ont pas, isolément, d'effet sur le *wind-up* [34] ou sur l'expression CFos de l'inflammation à la carragénine [35], produisent une action marquée quand elles sont associées. Une supra-additivité marquée a été retrouvée entre la kétamine et la morphine dans un test orofacial à la capsaïcine chez le rat par la méthodologie des isobogrammes [36]. Nous avons mis en évidence, sur un réflexe des fibres C chez le rat, qu'une faible dose de kétamine ne modifie pas le réflexe quand elle est administrée isolément mais, **diminue les doses efficaces de sufentanil** [37]. Chez le volontaire sain, la kétamine et la morphine en association, abolissent le phénomène de « *wind-up* », tandis qu'elles n'ont pas d'effet quand elles sont administrées isolément [38]. Les mêmes types de résultats ont été observés sur les courbes de recrutement du réflexe RIII [39].

Les bloqueurs NMDA ont également l'intérêt de prévenir et/ou de retarder la tolérance morphinique [40–42]. En effet, le

système glutaminergique est impliqué dans ce phénomène [41, 42] et notamment dans la tolérance aiguë [43,44]. Cette tolérance aiguë morphinique s'associe à une allodynie et une hyperalgésie retardées, d'autant plus profondes et prolongées, que la dose du morphinique est élevée [45]. Elle est prévenue par une préadministration d'un bloqueur NMDA [43–46]. Un des mécanismes impliqué dans la tolérance aiguë morphinique est l'activation d'une protéine kinase C par les agonistes morphiniques μ avec pour conséquence une défixation du magnésium du récepteur NMDA via une phosphorylation des récepteurs NMDA et une entrée massive de Ca^{++} [47]. L'afflux de Ca^{++} intracellulaire active de différentes enzymes dont la NO-synthase (NOS) constitutive et la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), avec, pour conséquence, une production de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines qui diffusent en extracellulaire vers le neurone présynaptique. Ces neuromédiateurs rétrogrades provoquent la libération de substance P, de CGRP et de glutamate [48,49]. Par ailleurs, l'excès de Ca^{++} intracellulaire agit sur le génome neuronal en créant la surexpression de proto-oncogènes (CFos, C Jun) avec la production de substances qui créent une excitabilité du SNC comme la dynorphine. Un bloqueur NMDA permet de prévenir cette cascade d'événements.

L'hyperalgésie morphinique s'observe d'autant plus rapidement que le morphinique se dissocie rapidement du récepteur morphinique, comme le confirme l'observation d'un état d'hyperalgésie postopératoire après une anesthésie utilisant du rémifentanil [50]. Dans un travail récent, nous avons matérialisé cette hyperalgésie par la mise en évidence d'un accroissement de la zone d'hyperalgésie péricicatricielle à une stimulation provoquée mécanique de type statique utilisant les filaments de Von Frey [51]. Ces états d'hyperalgésie après rémifentanil sont apparus après l'administration peropératoire de fortes doses de rémifentanil [50,51]. En revanche, nous avons trouvé qu'une faible dose de kétamine en peropératoire (bolus de 0,15 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 μ g/kg par minute) permettait de réduire la consommation de rémifentanil peropératoire et de morphine postopératoire dans la chirurgie colorectale par laparotomie [52]. Elle abolissait également l'augmentation de la surface d'hyperalgésie péricicatricielle observée après des doses fortes de rémifentanil peropératoire [51]. Dans un autre travail, la kétamine, administrée à la dose unique de 2 mg/kg en peropératoire a permis de réduire l'hyperalgésie qui s'était installée sur une cicatrice d'hystérectomie [53]. Ce travail est l'un des premiers publiés qui trouvait un effet prolongé, encore présent à la 48^e heure, d'une dose unique de kétamine administrée en peropératoire.

Cela s'est confirmé dans d'autres travaux. La kétamine en bolus unique de 0,15 mg/kg administré en peropératoire d'une chirurgie pour ligamentoplastie s'accompagnait d'une réduction de 50 % de la consommation de morphine en PCA durant les 24 premières heures comparativement à celle d'un groupe placebo [54]. Les niveaux de douleur ainsi que les besoins supplémentaires de morphine durant la séance de kinésithérapie du lendemain matin étaient diminués avec un angle de flexion plus important [54]. En postopératoire de lombotomie,

Stubhaug et al. [55] ont constaté que la perfusion de kétamine peropératoire puis durant trois jours (2 μ g/kg par minute durant 24 heures puis 1 μ g/kg par minute durant les 48 heures suivantes), permettait de réduire la zone d'hyperalgésie autour de la cicatrice, cet effet persistait au septième jour postopératoire. D'autres travaux ont montré que la seule administration peropératoire de kétamine (bolus de 0,15 à 0,5 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 à 4 μ g/kg par minute) permet de prévenir en partie l'hyperalgésie postopératoire de manière prolongée sur plusieurs jours [56–60]. L'association kétamine (0,5 mg) et morphine (0,5 mg) par bolus en PCA [61] est une autre alternative intéressante d'administration de la kétamine, afin de diminuer les besoins en morphiniques. Un travail plus récent a cependant rapporté des résultats négatifs [62].

Par ailleurs, il existe des bénéfices à ces faibles doses de kétamine par le fait qu'elles ne s'associent pas à des effets indésirables de type dysphorie, retard de réveil, nausées, vomissements ou majoration de l'effet dépressur respiratoire des morphiniques [63]. Il n'a pas été constaté de perturbations de tests psychomoteurs et de mémorisation immédiate [51]. De nombreuses autres études ont démontré cet effet d'épargne morphinique de la kétamine associée à une potentialisation durant la période postopératoire [64–68]. Dans une revue générale analysant 28 publications de niveau I (essais contrôlés, randomisés, prospectifs, en double insu avec mesure des scores de douleur) parues entre 1966 et 1998, Schmid et al. [1] notaient que l'efficacité analgésique de la kétamine dépend du débit de perfusion, de la dose de charge initiale et de l'association à un morphinique. Il semblait, notamment, que la kétamine n'exerce aucun effet analgésique ou d'épargne morphinique quand la perfusion n'est pas précédée d'une dose de charge [1]. D'autres méta-analyses [69–71] sont parues depuis l'analyse de Schmid et al. [1]. Il ressort qu'en dépit d'études négatives, la kétamine à dose faible administrée en peropératoire avec éventuellement un relais postopératoire dans certaines chirurgies majeures permet de prévenir la sensibilisation centrale induite par la chirurgie et/ou les morphiniques [69]. Elle exerce ainsi une prévention de douleur postopératoire avec une durée d'action qui dépasse celle de l'effet pharmacologique (plus de cinq demi-vies) [69]. L'effet analgésique prolongé qui a été trouvé en postopératoire de chirurgie du genou avec une amélioration des angles de flexion durant les séances de kinésithérapie est en faveur de ce concept [54,72,73]. Cette amélioration de l'efficacité de la kinésithérapie postopératoire participe au raccourcissement de la convalescence dans cette chirurgie [73].

Il a été démontré que la kétamine par voie intraveineuse est capable de prolonger un bloc anesthésique local [74]. Elle augmente également l'analgésie procurée par les AINS [72].

L'utilisation de la kétamine à faible dose est également particulièrement intéressante chaque fois qu'existe ou se développe un état de tolérance morphinique. Cela peut être le cas d'une résistance à une titration IV de morphine [75,76] ou de l'apparition en quelques jours d'une escalade dans les doses de morphinique pour soulager un patient en réanimation [77]. De tels états de tolérance morphinique peuvent égale-

ment apparaît en cas de traitement chronique par la morphine et sont efficacement contrôlés par l'utilisation de ces faibles doses de kétamine [78]. Les patients héroïnomanes sont particulièrement hyperalgésiques en postopératoire et leur douleur est mal soulagée par la morphine. L'association de la kétamine à la morphine est, ici aussi, particulièrement indiquée [79]. Peu d'études contrôlées et prospectives ont été réalisées en réanimation. Néanmoins, le recours à des doses faibles de kétamine chez des patients recevant des morphiniques semble augmenter la puissance morphinique et procure une épargne morphinique [80].

3. Conclusion

De nombreux arguments scientifiques, tant cliniques qu'expérimentaux, sont en faveur de la place des bloqueurs NMDA et plus spécifiquement des doses faibles de kétamine dans le traitement des douleurs. Dans le traitement de la douleur postopératoire, l'association de la kétamine intraveineuse aux AINS, morphiniques et/ou à une analgésie locorégionale, dans le cadre d'une analgésie multimodale, permet de mieux contrôler la composante hyperalgésique. Les doses antihyperalgésiques de kétamine sont faibles, dix fois inférieures aux doses anesthésiques. L'administration peut se limiter à la période opératoire et l'effet persister plusieurs heures après son arrêt. Mais, il est aussi possible de prolonger son administration sur les deux à trois premiers jours postopératoires dans les chirurgies majeures où la composante hyperalgésique, authentifiée par la sévérité de la douleur provoquée, est importante. Dans ce cas, la surveillance clinique doit comprendre également celle des manifestations psychodysléptiques, qui sont rares avec les doses faibles de kétamine.

Références

- [1] Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82:111–25.
- [2] Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27–30.
- [3] Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989;36:37–41.
- [4] Mathisen LC, Skjeltved P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215–20.
- [5] Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985;64:1161–2.
- [6] Naguib M, Adu-Gyamfi T, Absoud GH, Farag H, Gyasi HK. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:16–21.
- [7] Ravat F, Dorne R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, et al. Epidural ketamine or morphine for postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1987;66:819–22.
- [8] Kawana Y, Sato H, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, et al. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations: a double blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987;66:735–8.
- [9] Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994;79:105–11.
- [10] Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinault M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993;78:109–15.
- [11] Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R_{III} nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000;90:408–14.
- [12] Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87:1186–93.
- [13] Orser VA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997;86:903–17.
- [14] Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.
- [15] Xu XJ, Zhang X, Hökfelt T, Wiesenfeld-Hallin Z. Plasticity in spinal nociception after peripheral nerve section: reduced effectiveness of the NMDA receptor antagonist MK-801 in blocking wind-up and central sensitization of the flexor reflex. *Brain Res* 1995;670:342–6.
- [16] Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-Methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995;81:63–8.
- [17] Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in « wind-up » of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987;424:402–6.
- [18] Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T. The effects of morphine, MK-801, an NMDA antagonist, and CP-96,345, an NK1 antagonist, on the hyperesthesia evoked by carageenan injection in the rat paw. *Anesthesiology* 1993;78:124–33.
- [19] Klimesch W, Horvath G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G. Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg* 1998;86:561–5.
- [20] Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.
- [21] Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin—a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 1996;66:51–62.
- [22] Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain* 1995;63:163–72.
- [23] Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996;76:829–34.
- [24] Warncke T, Stubhaug A, Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997;72:99–106.
- [25] Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997;79:600–5.
- [26] Persson J, Hasselström J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:750–8.
- [27] Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextrothorphan or ketamine potentially reduces pain-related

- behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1993;605:164–8.
- [28] Eide K, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995;61:221–8.
- [29] Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS. Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1998;86:557–60.
- [30] Mion G, Ruttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:81–2.
- [31] Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994;56:51–7 [erratum in *Pain* 1994 Sep;58(3):433].
- [32] Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995;37:1080–7.
- [33] Wood T, Sloan R. Successful use of ketamine for central pain. *Palliat Med* 1997;11:57.
- [34] Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992;573:321–3.
- [35] Honoré P, Chapman V, Buritova J, Besson JM. Concomitant administration of morphine and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist profoundly reduces inflammatory evoked spinal c-fos expression. *Anesthesiology* 1996;85:150–60.
- [36] Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A, Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003;99:969–75.
- [37] Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Le Bars D, Guirimand F. Effect of sufentanil and NMDA antagonists on a C-fibre reflex in the rat. *Br J Pharmacol* 2001;133:1013–22.
- [38] Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004;98:1574–80.
- [39] Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002;98:47–57.
- [40] Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996;85:1357–66.
- [41] Inturrisi CE. Preclinical evidence for a role of glutamatergic systems in opioid tolerance and dependence. *Semin Neurosci* 1997;9:110–9.
- [42] Zhu H, Rockhold RW, Ho IK. The role of glutamate in physical dependence on opioids. *Jpn J Pharmacol* 1998;76:1–14.
- [43] Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998;84:583–9.
- [44] Kissin I, Bright CA, Bradley EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;91:1483–8.
- [45] Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465–72.
- [46] Richebé P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 2005;102:421–8.
- [47] Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 2002;96:381–91.
- [48] Chen L, Huang LY. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a mu opioid. *Neuron* 1991;7:319–26.
- [49] Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259–74.
- [50] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409–17.
- [51] Joly V, Richebé P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147–55.
- [52] Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with low-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103–8.
- [53] Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205–9.
- [54] Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000;90:129–35.
- [55] Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124–32.
- [56] Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997;84:560–3.
- [57] Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086–90.
- [58] Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology* 2000;92:1624–30.
- [59] Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MM, Tao PL, Ho ST, et al. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:63–8.
- [60] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. « Balanced analgesia » in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373–80.
- [61] Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212–5.
- [62] Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001;93:116–20.
- [63] Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 1987;66:153–6.
- [64] Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1161–5.
- [65] Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996;21:534–41.
- [66] Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998;86:1245–9.
- [67] Adriaenssens G, Vermeyen M, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaenssens HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding morphine. *Br J Anaesth* 1999;83:393–6.
- [68] Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98–103.

- [69] McCartney CJ, Sinha A, Katz JK. A qualitative systemic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385–400.
- [70] Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systemic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.
- [71] Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211–20.
- [72] Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001;93:606–12.
- [73] Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:475–80.
- [74] Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg* 2000;91:1479–82.
- [75] Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003;96:789–95.
- [76] Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169–74.
- [77] Eilers H, Philip LA, Bickler PE, McKay WR, Schumacher MA. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of “small-dose” ketamine. *Anesth Analg* 2001;93:213–4.
- [78] Sator-Katzenschlager SS, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg* 2001;93:1032–4.
- [79] Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology* 2002;96:1265–6.
- [80] Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:843–7.