

Kétamine

D Fletcher

Résumé. – La kétamine est utilisée pour l'anesthésie et l'analgésie. L'intérêt de ce produit pour l'anesthésie est de limiter les conséquences cardiovasculaires et respiratoires de l'induction anesthésique. Ceci explique l'utilisation privilégiée de la kétamine en cas de choc, d'hypovolémie, de tamponnade ainsi qu'en préhospitalier et chez le brûlé. Ce produit est également utile pour des gestes douloureux réalisés chez l'enfant. Ses effets secondaires psychodysléptiques peuvent être prévenus par l'association à des benzodiazépines.

Comme analgésique en postopératoire, la kétamine est utilisée depuis quelques années soit à faible dose en peropératoire, soit en association aux autres antalgiques en postopératoire. Dans les deux cas, son utilisation permet une amélioration de l'analgésie et une réduction des besoins en morphiniques. Les modalités précises de ce type d'utilisation restent cependant à définir.

Dans le cadre de la douleur chronique, lorsque les morphiniques s'avèrent insuffisants, il a été proposé d'utiliser la kétamine en association.

La voie spinale n'est pas autorisée chez l'homme du fait du risque de toxicité neurologique.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : anesthésie, choc, hypovolémie, préhospitalier, analgésie prévention, analgésie balancée.

Introduction

La kétamine est un agent anesthésique général, dont les propriétés pharmacologiques sont à la fois originales et complexes et qui reste l'agent anesthésique de référence dans certaines circonstances cliniques, notamment les états de choc, la tamponnade, ou l'asthme aigu grave^[63]. Ce produit est en effet le seul antagoniste puissant du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) disponible en clinique. Une meilleure connaissance de ses mécanismes d'action sur le système nerveux s'est développée ces dernières années, grâce à une recherche fondamentale et clinique en anesthésie mais aussi dans d'autres domaines comme celui de la cancérologie ou de la douleur chronique. Bien qu'il soit probablement encore trop tôt pour faire un point complet sur ce domaine très actif et mouvant de la recherche clinique, il est souhaitable d'en réaliser une synthèse pour orienter le clinicien et préciser les axes futurs de recherche. Dorénavant, il faut considérer, comme le soulignent des revues récentes, qu'il existe deux indications de la kétamine : à forte dose comme anesthésique général, et à faible dose comme antalgique^[9, 63, 71].

Pharmacologie

DEUX ISOMÈRES

La kétamine est une arylcycloalkylamine hydrosoluble. La forme utilisée en clinique est un racémique comprenant une quantité

similaire de deux isomères. Les deux isomères ont des propriétés pharmacologiques différentes suggérant qu'une partie des effets de la kétamine est médiée par son interaction avec des récepteurs. La kétamine S(+) est quatre fois plus puissante que la kétamine R(-), elle est associée à un réveil plus rapide et à moins de phénomènes hallucinatoires. Les effets cardiovasculaires des deux isomères diffèrent également. L'inhibition du recaptage des catécholamines semble surtout le fait de la kétamine S(+), expliquant un effet stimulant cardiovasculaire plus important avec cet isomère^[26, 29]. Il ne semble pas y avoir de différences pharmacocinétiques notables entre les deux isomères, et leur transformation respective n'est pas observée in vivo^[26].

PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique de la kétamine administrée par voie intraveineuse est proche de celle du thiopental : molécule de courte durée d'action, très liposoluble^[83]. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques et cinq fois plus liposoluble que le thiopental. Après une injection intraveineuse, les concentrations intracérébrales augmentent donc très rapidement, car la kétamine est distribuée principalement aux organes richement vascularisés ; la demi-vie de distribution (7 à 11 minutes) régit l'effet anesthésique. Puis, elle est redistribuée en particulier dans le tissu adipeux ; la demi-vie d'élimination (1 à 2 heures) régit les phénomènes tardifs comme les hallucinations du réveil.

La kétamine peut s'accumuler en cas d'injections répétées ou d'administration continue. Néanmoins, l'utilisation en administration continue a surtout été décrite en analgésie postopératoire à des doses faibles (1 à 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) avec dans ce cadre peu de risque d'accumulation^[74].

Le volume apparent de distribution est de 2,5 à 3,5 $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ et la clairance d'élimination de 16 à 18 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. La demi-vie

Dominique Fletcher : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier, hôpital Raymond Poincaré, département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.

d'élimination est plus longue chez l'enfant de moins de 3 mois, en rapport avec un métabolisme hépatique diminué. Après 4 ans, en raison d'un plus faible volume de distribution, la demi-vie d'élimination est raccourcie par rapport à l'adulte avec une clairance identique.

Après administration intramusculaire, la kétamine est rapidement absorbée avec un délai d'apparition dans le plasma de 4 minutes, une biodisponibilité de 93 % et une demi-vie d'élimination de 155 ± 12 minutes [15].

Après administration intrarectale, utilisée pour des sédations chez l'enfant le plus souvent, la cinétique n'a pas été clairement identifiée.

MÉTABOLISME

La kétamine est métabolisée essentiellement par le foie, en particulier par la voie du cytochrome P450. Parmi ses métabolites, la norkétamine possède un tiers à un cinquième de la puissance anesthésique de la kétamine, et peut donc contribuer aux effets prolongés de celle-ci. Après injection intraveineuse, moins de 4 % de la dose de kétamine est trouvée inchangée dans les urines, 5 % environ dans les fèces [83]. Une induction enzymatique est observée après administration répétée de kétamine, expliquant partiellement une possible tachyphylaxie.

PHARMACODYNAMIE

La kétamine se différencie des autres agents anesthésiques généraux par ses effets sur le système nerveux central (anesthésie dissociative) et surtout par ses effets cardiovasculaires et ventilatoires originaux, ce qui explique sa place particulière en anesthésie-réanimation dans certaines circonstances cliniques. Une étude pharmacocinétique avait évalué à $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ le seuil minimal analgésique, la concentration minimale anesthésique étant comprise entre 600 et $1\,000 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$.

■ Effets sur le système nerveux central

La kétamine provoque une anesthésie de type dissociatif, appelée ainsi parce qu'elle se traduit à l'électroencéphalogramme (EEG) par une dissociation entre les systèmes thalamocortical et limbique. Le patient est dans un état proche de la catalepsie, sans communication avec le monde extérieur, gardant les yeux ouverts et animés parfois d'un nystagmus lent. Cet état d'anesthésie dissociative s'accompagne d'une amnésie et d'une analgésie intense.

Chez l'homme, la dose anesthésique 50 (D50, équivalent de la concentration alvéolaire minimale pour les agents anesthésiques volatils) a été déterminée par de nombreuses études. La D50 pour l'hypnose (non-réponse verbale) est de $0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [41], mais des valeurs plus élevées ($0,7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) ont été rapportées [65]. La D50 pour l'anesthésie (non-réponse à un stimulus nociceptif) est de $0,6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [39, 62] et la D95 de $1,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ [33].

Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur excitateur le plus répandu, en particulier au niveau des structures corticales et sous-corticales, de plus il existe plusieurs récepteurs postsynaptiques au glutamate : récepteurs au NMDA, au quisqualate et au kainate.

Les récepteurs NMDA sont couplés à un canal non sélectif Na^+/K^+ voltage-dépendant, perméable au calcium, à un moindre degré au sodium et au potassium. Le récepteur est inhibé par le magnésium. Il se compose de cinq sous-unités entourant le canal ionique au centre. L'activation du récepteur par le glutamate nécessite la glycine comme coagoniste. La kétamine se lie au récepteur à la phencyclidine et inhibe de façon non compétitive l'activation du récepteur NMDA par le glutamate [51]. Les effets analgésiques de la kétamine sont donc principalement liés à ses effets antagonistes sur les récepteurs au NMDA. Des études plus récentes ont également mis en évidence une inhibition des récepteurs au quisqualate [28].

Le récepteur NMDA joue un rôle important dans les activations cellulaires et les phénomènes de mémorisation. Pour la nociception, l'activation neuronale répétée induit une amplification de la réponse

cellulaire appelée *wind-up*. Ce phénomène est considéré comme une forme élémentaire de sensibilisation du système nerveux, avec un accroissement de la réponse neuronale lors d'une stimulation prolongée et rapide à niveau constant. La kétamine, en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA, peut donc diminuer les effets de sensibilisation centrale secondaires à la sommation des stimuli nociceptifs (*wind-up*) [7, 8, 19, 31].

De nombreux travaux expérimentaux ont montré un effet neuroprotecteur de la kétamine sur le système nerveux central au cours d'ischémie ou de traumatisme [5]. Il semble que cet effet soit noté dans des modèles d'ischémie incomplète ou focale, et soit absent dans les modèles d'ischémie cérébrale globale et complète [42]. Mais d'autres mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'effet neuroprotecteur de la kétamine, en particulier une inhibition du relargage des catécholamines au cours de la période ischémique [42]. Toutefois, aucune étude clinique n'a encore démontré cet effet chez l'homme.

L'action de la kétamine ne se limite probablement pas aux récepteurs du glutamate, même s'il s'agit du principal mécanisme d'action. Elle interfère en effet avec d'autres neurotransmetteurs :

- inhibition du recaptage neuronal des catécholamines [68] ;
- modification du *turnover* de l'acétylcholine ;
- diminution de la durée d'ouverture du canal couplé au récepteur cholinergique de type nicotinique ;
- inhibition des récepteurs cholinergiques de type muscarinique, en particulier M_1 , le plus répandu au niveau du système nerveux central [21] ;
- action agoniste des récepteurs morphiniques de type *mu* et *kappa* [35].

L'administration sous-arachnoïdienne de kétamine produit une analgésie dont les mécanismes précis sont discutés. Une action spécifique sur la transmission des informations nociceptives a été mise en évidence au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière. Certains neurones des cornes dorsales médullaires répondent à des stimuli divers nociceptifs et non nociceptifs. Ils sont appelés *wide dynamic range neurons* (WDR) et exercent un rôle très important dans le traitement des informations nociceptives, d'intensité faible ou importante, au niveau médullaire. L'effet inhibiteur de la kétamine sur ces neurones WDR explique ses effets analgésiques spinaux [56].

L'interaction avec les morphinomimétiques est complexe et particulièrement intéressante. Une seule étude chez le volontaire sain a montré une simple addition des effets [73]. Un premier mécanisme évoqué est l'effet de la kétamine sur les récepteurs NMDA au niveau central et un effet sur les récepteurs morphiniques. Toutefois, un deuxième mécanisme est actuellement suggéré, celui du rôle des récepteurs NMDA dans les phénomènes de tolérance morphinique [85]. Certains travaux ont montré que les phénomènes d'hyperalgésie et de tolérance morphiniques ont un substratum neurophysiologique commun, et l'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA pourrait limiter ces phénomènes [11, 22, 85].

La kétamine augmente la pression intracrânienne par le biais d'une augmentation du débit sanguin cérébral, elle-même secondaire à une vasodilatation cérébrale et à une augmentation de la pression artérielle [78].

■ Effets cardiovasculaires

L'administration de kétamine entraîne une stimulation du système cardiovasculaire marquée par une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du débit cardiaque. Les effets cardiovasculaires de la kétamine sont la résultante de son action sur quatre cibles : le système nerveux central, les terminaisons sympathiques, le muscle lisse vasculaire, et le myocarde [63]. La plus grande part des effets stimulants cardiovasculaires de la kétamine est due à une stimulation des centres sympathiques avec augmentation des catécholamines circulantes. En effet, l'administration intracérébrale de kétamine provoque une

stimulation cardiovasculaire [46]. En revanche, l'effet direct de la kétamine sur le muscle lisse vasculaire est un effet vasodilatateur [6]. Cet effet vasodilatateur direct sur le muscle lisse vasculaire est dû à une inhibition du courant calcique entrant par les canaux calciques voltage-dépendants [6] et à une inhibition du relargage intracellulaire du calcium [25].

L'action sur le myocarde est controversée selon les modèles expérimentaux et les espèces, certaines études rapportent un effet direct inotrope négatif, d'autres un effet positif [61]. Il a été montré l'absence d'effet inotrope négatif sur du muscle auriculaire cardiaque humain in vitro dans les limites des concentrations observées en clinique [27].

■ Effets ventilatoires

La kétamine déprime peu la ventilation bien que l'on observe parfois une apnée après injection intraveineuse rapide. La ventilation-minute est maintenue, voire augmentée, ce qui contraste avec les autres agents anesthésiques. De plus, la kétamine préserve l'activité des muscles respiratoires intercostaux, ce qui maintient la normalité de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) [54] et, là encore, contraste avec les effets des autres agents anesthésiques. Le maintien de la CRF constitue un avantage certain pour l'hématose, limitant la baisse de la pression alvéolaire en oxygène (PaO₂) au cours de l'induction avec la kétamine [53]. Ceci a été montré chez l'enfant, où, du fait d'un volume de fermeture plus proche de la CRF que chez l'adulte, les conséquences de l'induction anesthésique sur les échanges gazeux sont plus importantes : la kétamine augmente la compliance thoracopulmonaire, allonge le temps de relaxation passive expiratoire, et augmente la pression positive expiratoire intrinsèque [75].

Toutefois, le maintien de la ventilation-minute ne signifie pas une absence de dépression ventilatoire. En effet, la kétamine diminue la réponse ventilatoire au CO₂ chez l'enfant [33] et également la réponse à l'hypoxie, mais moins que les barbituriques [37].

La kétamine préserve la tonicité des muscles et des réflexes pharyngolaryngés. Toutefois, cet effet ne garantit pas une protection complète des voies aériennes au cours de l'anesthésie, et ne dispense donc pas d'une intubation trachéale lorsqu'elle est nécessaire ou d'une manœuvre de Sellick lors d'une induction rapide (*crash induction*).

La kétamine a un effet bronchodilatateur et prévient le bronchospasme expérimental [37]. Cet effet semble essentiellement médié par les effets sympathomimétiques et l'inhibition du recaptage des catécholamines.

■ Effets musculaires

La kétamine augmente souvent le tonus musculaire squelettique. Elle a été utilisée chez des myopathes et chez des patients sensibles à l'hyperthermie maligne. Toutefois, la kétamine ne fait pas partie des agents anesthésiques recommandés dans l'hyperthermie maligne, en raison de l'augmentation des catécholamines plasmatiques. Elle potentialise l'action des curares [26].

■ Effets en obstétrique

Les effets de la kétamine sur l'utérus dépendent de l'âge de la grossesse. Pendant le premier trimestre, elle peut provoquer des contractions utérines, mais pas au cours des deux derniers trimestres [58]. Elle ne modifie pas le tonus utérin basal chez la parturiente, mais peut potentialiser les contractions utérines pour des doses supérieures à 1 mg·kg⁻¹. La kétamine est utile en analgésie du travail, isolément ou en association avec une anesthésie locorégionale insuffisante. Des doses de 0,2 à 0,5 mg·kg⁻¹ restent sans effet sur la mère et le fœtus [12, 20, 57]. Les études ultérieures effectuées avec des doses inférieures (0,2 à 1 mg·kg⁻¹) ont montré que son utilisation ne modifie pas le score d'Apgar, les tests comportementaux du nouveau-né, ni les gaz du sang au cordon ombilical (pH, PCO₂, PO₂) [72]. Pour l'induction d'une césarienne, une dose de 1 mg·kg⁻¹ paraît suffisante et consensuelle, mais des

Tableau I. – Posologies de la kétamine.

	Adulte	Grand enfant	Petit enfant (moins de 3 mois)
Anesthésie intraveineuse	2 à 3 mg·kg ⁻¹	2 à 3 mg·kg ⁻¹	1 à 2 mg·kg ⁻¹
Anesthésie intramusculaire	5 à 10 mg·kg ⁻¹	5 à 10 mg·kg ⁻¹	5 à 10 mg·kg ⁻¹
Anesthésie intrarectale	-	8 à 10 mg·kg ⁻¹	8 à 10 mg·kg ⁻¹
Analgésie intraveineuse chez l'adulte	Bolus peropératoire 0,1-0,3 mg·kg ⁻¹ Perfusion postopératoire 0,1-0,2 µg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ Analgésie autocontrôlée bolus de 1 mg		

doses de 1,2 ou 1,5 à 2 mg·kg⁻¹ sont toujours présentes dans la littérature de référence [12, 20, 57]. Sa bonne tolérance en fait un agent anesthésique privilégié en cas d'anesthésie de la femme enceinte avec problème hémodynamique, antécédent d'asthme, souffrance fœtale aiguë, antécédent d'hyperthermie maligne. Les contre-indications sont l'hypertension artérielle, la toxémie, l'épilepsie, les instabilités psychologiques, la déplétion en catécholamines (sepsis, cocaïne). Des doses supérieures à 2 mg·kg⁻¹ peuvent provoquer une hypertonie utérine et/ou une dépression fœtale. Néanmoins, leur impact sur les tests psychomoteurs du nouveau-né est intermédiaire entre celui d'autres anesthésiques généraux comme le pentothal et l'anesthésie locorégionale (péridurale, rachianesthésie) [38, 39].

■ Effet sur l'œil

La kétamine est le seul hypnotique injectable qui augmente la pression intraoculaire (PIO) [61]. De ce fait, ce produit doit être évité en cas d'augmentation de la PIO.

■ Toxicité

La kétamine administrée par voie intraveineuse n'a pas d'effet toxique. Les doses létales 50 chez l'animal correspondent en fait à une dépression ventilatoire, en rapport avec les propriétés anesthésiques du produit. La tolérance veineuse est excellente, il n'y a pas de douleur à l'injection.

Lorsqu'elle est administrée par voie intrathécale, elle est rendue responsable de lésions neuronales avec œdème, démyélinisation et dégénérescence focale [10]. En fait, ces effets toxiques sont imputables aux conservateurs (chlorobutanol) associés à la kétamine intrathécale et non à la kétamine elle-même [52]. Toutefois, dans cette étude, la concentration de 1 % a été utilisée et l'innocuité des concentrations de 5 % reste à prouver.

Utilisation comme anesthésique général

POSOLOGIE

Les posologies pour l'induction par la kétamine sont listées dans le tableau I. On peut noter qu'une induction anesthésique peut être obtenue par voie rectale chez l'enfant, mais la résorption est peu prévisible.

Lorsque la kétamine est utilisée en prémédication, une dose de 3 à 6 mg·kg⁻¹ par voie orale, ou de 2 à 3 mg·kg⁻¹ par voie intramusculaire est nécessaire, en particulier chez l'enfant.

MODULATION PHARMACOLOGIQUE DES EFFETS INDÉSIRABLES

La stimulation cardiovasculaire peut être limitée ou bloquée par de nombreux moyens : administration d'une faible dose de thiopental,

prémédication par une benzodiazépine^[88], administration d'un bêtabloquant, prémédication par la clonidine^[55] ou la dexmédétomidine. L'association la plus simple est probablement celle comportant une benzodiazépine comme le midazolam.

Le problème des hallucinations et agitations du réveil constitue une limitation importante à l'utilisation de la kétamine. L'incidence varie de 5 à 30 %, plus faible chez l'enfant et le vieillard, plus importante chez les patients avec des troubles de la personnalité^[83]. Là encore, ce sont les benzodiazépines qui permettent de bloquer ce phénomène, en particulier le midazolam, plus efficace que le diazépam^[79]. Le réveil du patient dans une zone calme ne modifie en rien l'incidence des hallucinations, en revanche un entretien préanesthésique expliquant ces phénomènes au patient semble aussi efficace qu'une prévention pharmacologique^[79].

INDICATIONS POUR L'ANESTHÉSIE

La kétamine peut être utilisée dans des circonstances cliniques très variées, mais souvent d'autres choix sont meilleurs si l'on considère les effets indésirables de la kétamine. Ainsi, son utilisation en chirurgie ambulatoire, en obstétrique, en complément d'une anesthésie locorégionale, est possible, mais déconseillée car il existe de meilleurs choix.

■ **État de choc, anesthésie en urgence**

L'une des principales indications de la kétamine est l'anesthésie au cours du choc hémorragique en raison de ses effets cardiovasculaires stimulants. Toutefois, chez des patients en choc prolongé, les effets sympathomimétiques indirects peuvent être insuffisants à contrebalancer les effets vasodilatateurs de la kétamine, et une baisse de la pression artérielle peut alors survenir. Il a été montré que la survie d'animaux hypovolémiques dont l'anesthésie était faite à l'aide de kétamine était plus importante par comparaison à d'autres agents anesthésiques^[50]. Dans certains modèles, on constate un maintien^[43] ou non^[82] de la perfusion des organes nobles. La question est de savoir si la kétamine s'accompagne ou non d'une augmentation des catécholamines circulantes chez des patients sévèrement hypovolémiques, et si cette augmentation est bénéfique en termes d'hémodynamique et d'équilibre acidobasique. Quoi qu'il en soit, la kétamine reste l'anesthésique le plus utilisé par de nombreuses équipes dans le cadre du choc hémorragique. La dose doit alors être réduite (0,5 à 1,5 mg·kg⁻¹)^[81].

Elle est également l'agent anesthésique de choix dans de nombreux états de choc, en particulier la tamponnade péricardique. Dans cette situation, elle est indiquée non seulement pour ses effets hémodynamiques mais aussi parce qu'elle préserve une ventilation spontanée, permettant d'éviter les conséquences délétères de la ventilation mécanique au cours de la tamponnade.

Dans le cadre de l'urgence, elle constitue une des solutions anesthésiques pour l'induction de l'estomac plein, en particulier chez le patient hypovolémique, âgé ou choqué.

La kétamine reste donc l'anesthésique intraveineux le plus utilisé dans des conditions défavorables d'exercice, comme la médecine de guerre, la médecine de catastrophe. On peut rapprocher de ces situations nombre de situations préhospitalières, en particulier lorsqu'il s'agit de patient incarcéré lors d'un accident de la voie publique. Bien que la conférence de consensus récente sur l'analgésie et la sédation en préhospitalier ait recommandé l'utilisation de l'étomidate, la kétamine reste certainement un des agents anesthésiques essentiels en médecine préhospitalière^[16].

■ **Asthme aigu grave**

La kétamine a une action relaxante sur les muscles lisses des voies aériennes^[70]. Son utilisation comme thérapeutique complémentaire en cas d'asthme grave est proposée par certains^[69] bien que d'autres auteurs n'observent pas de bénéfices cliniques à son utilisation^[42]. En cas d'asthme sévère nécessitant une ventilation artificielle, la kétamine est certainement indiquée pour l'intubation.

■ **Terrain allergique**

La kétamine n'est pas histaminolibératrice et les réactions allergiques sont exceptionnelles. Son utilisation chez le patient allergique est donc possible même si d'autres produits d'induction comme le propofol offrent un meilleur profil de tolérance.

■ **Anesthésie pédiatrique**

La kétamine garde un champ d'application important en anesthésie pédiatrique en raison de ses propriétés sédatives, analgésiques et anesthésiques, du maintien d'une ventilation spontanée et de la possibilité d'une administration orale, intramusculaire ou rectale. Elle est particulièrement indiquée pour des procédures de courte durée comme l'imagerie médicale (tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique [IRM]), la radiothérapie, le cathétérisme cardiaque, l'endoscopie, les réductions orthopédiques, les gestes mineurs en ophtalmologie (cryothérapie chez les prématurés) et en chirurgie oto-rhino-laryngologique, ou comme prémédication chez des enfants peu coopérants^[32]. Elle induit, par son action sur les résistances artérielles pulmonaires, une hypoxémie en cas de tétralogie de Fallot^[34].

■ **Brûlés**

L'utilisation de la kétamine chez les grands brûlés est intéressante car ces patients ont besoin d'une analgésie puissante et sont souvent hypovolémiques. Elle préserve aussi une ventilation spontanée et peut être administrée par voie intramusculaire^[17]. Mais, alors qu'elle peut être recommandée à la phase initiale de la prise en charge d'un grand brûlé, notamment à la phase préhospitalière, son utilisation itérative pour les bains et les soins des brûlures est déconseillée, en raison de la tachyphylaxie et des effets secondaires au réveil.

■ **Anesthésie dans les pays en voie de développement**

La kétamine reste le produit de référence pour l'anesthésie dans les pays en voie de développement^[2, 30]. Ses effets stimulants cardiovasculaires, son absence de dépression importante de la ventilation, permettent de réaliser une anesthésie (ou une simple analgésie) en ventilation spontanée, voire sans apport d'oxygène^[60].

CONTRE-INDICATIONS

La kétamine est contre-indiquée en cas de maladie psychiatrique, d'insuffisance coronarienne instable, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension intracrânienne, de thyrotoxicose, de plaie du globe oculaire ou d'hypertension intraoculaire^[83].

UTILISATION COMME SÉDATIF EN SOINS INTENSIFS

Dans les produits utilisés en sédation en soins intensifs, la kétamine a l'avantage de maintenir une stabilité hémodynamique^[59]. Son utilisation reste néanmoins moins fréquente que les benzodiazépines, les morphiniques et le propofol^[59].

Utilisation comme antalgique

VOIES D'ADMINISTRATION

Les voies orale, rectale, voire intranasale ont surtout été étudiées pour la prémédication. Des travaux expérimentaux suggèrent que la voie orale pourrait être intéressante^[74]. La voie intramusculaire a été utilisée en période postopératoire à raison de 0,5 à 1 mg·kg⁻¹ avec une analgésie débutant rapidement (5 minutes) et se maintenant entre 30 minutes et 2 heures. En ce qui concerne les voies rachidiennes, les incertitudes sur la toxicité médullaire imposent de limiter cette administration à des protocoles de recherche clinique^[68, 71].

EFFETS SECONDAIRES

Les effets hémodynamiques et ventilatoires des faibles doses de kétamine sont très limités. Ainsi, dans certaines études, elle a plutôt entraîné une baisse de la fréquence cardiaque et/ou de la pression

artérielle, probablement indirectement par diminution de la douleur. Ses effets sédatifs sont également modérés et, en tout état de cause, inférieurs à ceux obtenus avec les morphiniques [71]. La kétamine, en diminuant la consommation morphinique, semble pouvoir également réduire l'incidence des nausées et vomissements postopératoires et celle des rétentions urinaires [71].

Peu d'études ont évalué les effets des faibles doses de kétamine sur les fonctions cognitives, et malheureusement chez le volontaire sain uniquement. Il semble clair que les effets neuropsychiques sont dépendants des doses, ils sont négligeables lorsqu'elles sont inférieures à $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Il convient de souligner que ce problème n'est pas complètement résolu et que 6 % des patients de deux études ont présenté des effets neuropsychiques suffisamment importants pour nécessiter l'administration de benzodiazépines et un arrêt de l'étude [84, 85]. Il manque encore beaucoup d'informations concernant les effets sur la mémoire et plus globalement sur l'aptitude à la rue, informations nécessaires avant d'envisager son utilisation en chirurgie ambulatoire.

ANALGÉSIE POSTOPÉRAIRE

Bien que la kétamine à faibles doses soit un antalgique peu puissant utilisé isolément, de nombreuses études tendent à montrer qu'il s'agit d'un adjuvant intéressant en association avec les morphinomimétiques, les anesthésiques locaux, voire les antalgiques mineurs [48, 71]. On a pu ainsi associer ce produit directement dans la seringue d'analgésie autocontrôlée [47]. Dans ce type d'utilisation permettant une administration à chaque demande de 1 mg de kétamine et 1 mg de morphine, l'analgésie est meilleure, les doses de morphine utilisées sont réduites de 50 % avec moins d'effets secondaires digestifs comme les nausées-vomissements [47]. La kétamine a aussi été utilisée en perfusion continue en postopératoire [3, 45, 76]. Des doses de $1-2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ pendant 3 jours postopératoires faisant suite à une dose de charge peropératoire semblent permettre de réduire l'intensité de la douleur postopératoire et de l'hypersensibilité péricatriculaire [76] pendant les 7 jours postopératoires. Cette efficacité n'a néanmoins pas été confirmée par une autre étude [43].

ADMINISTRATION PEROPÉRAIRE

La chirurgie induit une sensibilisation du système nerveux. Le concept d'analgésie préventive propose qu'un produit puisse exercer une action antalgique au-delà de l'effet pharmacologique grâce à la limitation de cette sensibilisation. On discute également l'importance du moment d'administration. Néanmoins, la majorité des résultats cliniques sur l'évaluation de l'effet préventif des anesthésiques locaux ou des morphiniques restent négatifs.

La kétamine et son action antagoniste NMDA est cependant bien positionnée pour cet effet préventif, puisque le récepteur NMDA est au cœur des phénomènes de sensibilisation du système nerveux [86]. L'effet analgésique prolongé de doses uniques peropératoires de kétamine intraveineuse a été observé en chirurgie orthopédique [54], viscérale [1, 4, 24, 66, 80], chirurgie ambulatoire [77] ou par voie périurale [13, 14, 87]. Certaines études sont néanmoins négatives avec la kétamine [1, 18] ou le dextrométhorphan [44]. Il semble donc que des doses aussi faibles que $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ puissent diminuer la douleur postopératoire ainsi que les consommations de morphine. Lorsque la comparaison a été bien faite, l'administration préopératoire ne semble pas plus

efficace que l'administration en fin d'intervention [54]. Au total, l'administration de faibles doses de kétamine ($< 0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) en peropératoire n'induit aucun effet secondaire et permet une amélioration significative de l'analgésie postopératoire.

UTILISATION EN DEHORS DE LA DOULEUR DE LA CHIRURGIE

Bien que les données cliniques soient encore parcellaires, il convient de citer plusieurs utilisations potentiellement intéressantes de la kétamine. Un effet antalgique adjuvant de la kétamine orale a été rapporté chez les patients cancéreux, avec diminution significative de la consommation morphinique et de la somnolence [49]. Un effet analgésique prolongé de la kétamine intramusculaire a été observé chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques trigéminales [62]. Enfin, dans quelques cas de douleurs cancéreuses résistantes aux morphiniques, elle semble avoir été très efficace [23].

Conclusion

La kétamine est un agent anesthésique polyvalent et sûr, d'action rapide, dont les propriétés pharmacologiques font un agent de référence pour l'anesthésie du patient en état de choc, et l'anesthésie dans des conditions environnementales difficiles. La connaissance de la pharmacologie complexe de la kétamine, et surtout de la modulation de ses effets par d'autres médicaments, permet d'améliorer son utilisation et de limiter ses effets secondaires indésirables. Bien que distancée par d'autres agents anesthésiques dans de nombreuses indications, elle reste un médicament indispensable en anesthésie-réanimation. L'utilisation à faible dose comme antalgique connaît un important regain d'intérêt.

Points importants

- La kétamine est un agent anesthésique à forte dose, un antalgique à faible dose.
- La kétamine est un agent anesthésique indiqué pour une induction rapide.
- La kétamine reste un agent anesthésique indiqué dans les états de choc, la tamponnade et l'asthme aigu grave.
- La kétamine est particulièrement indiquée pour les anesthésies dans des conditions environnementales difficiles.
- Les effets cardiocirculatoires de la kétamine sont la résultante d'une action sympathomimétique centrale, d'une inhibition du recaptage des catécholamines, d'un possible effet inotrope positif et d'un effet vasodilatateur direct.
- La kétamine déprime peu la ventilation et maintient la capacité résiduelle fonctionnelle et l'hématose.
- Les effets secondaires indésirables neuropsychiques (hallucinations, délires, agitation) peuvent être prévenus par l'administration de benzodiazépines ou de clonidine.
- L'absence de neurotoxicité médullaire n'est pas définitivement prouvée.
- À faible dose, la kétamine est un antalgique adjuvant qui diminue la consommation morphinique et semble diminuer les effets secondaires des morphiniques.
- La kétamine peut être utilisée dans les douleurs chroniques, notamment celles qui échappent aux morphinomimétiques.

Références ►

Références

- [1] Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89 : 444-447
- [2] Adnet P, Diallo A, Sanou J, Chobli M, Murat I, Fian E. Anesthesia practice by nurse anesthetists in French speaking Sub-Saharan Africa. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18 : 636-641
- [3] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i. v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83 : 393-396
- [4] Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 2000; 92 : 1624-1630
- [5] Albers GW, Golberg MP, Choi DW. N-methyl-D-aspartate antagonists: ready for clinical trial in brain ischemia? *Ann Neurol* 1989; 25 : 398-403
- [6] Altura BM, Altura BT, Carella A. Effects of ketamine on vascular smooth muscle function. *Br J Pharmacol* 1980; 70 : 257-267
- [7] Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 68 : 266-273
- [8] 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 : 63-68
- [9] Aubrun F, Paqueron X, Riou B. Kétamine. In : Conférence actualisation de la SFAR. Paris : Elsevier, 2000 : 279-293
- [10] Brock-Utne JG, Kallichurum S, Mankowitz E, Maharaj RJ, Downing JW. Intrathecal ketamine with preservative. Histological effects on spinal nerve roots of baboons. *S Afr Med J* 1982; 61 : 440-441
- [11] Célerier 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 : 465-472
- [12] Chestnut DH. Anesthesia for fetal distress. In : Chestnut DH ed. Obstetric anesthesia. St Louis : CV Mosby, 1999 : 493-507
- [13] 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 : 1245-1249
- [14] 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 : 560-563
- [15] Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981; 53 : 27-30
- [16] Conférence d'experts. Quelles sont les modalités de réalisation d'une sédation et/ou d'une analgésie pour l'intubation endotrachéale préhospitalière ? In : Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Paris : Elsevier, 2000
- [17] Corsen G, Oget S. Dissociative anesthesia for the severely burned child. *Anesth Analg* 1971; 50 : 95-102
- [18] Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90 : 1419-1422
- [19] Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 : 112-115
- [20] Duflo F, Allaouchiche B, Chassard D. Urgences anesthésiques obstétricales. In : Conférences d'actualisation. 42^e congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier, 2000 : 43-60
- [21] Durieux ME. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 1995; 81 : 57-62
- [22] Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? (editorial). *Anesthesiology* 2000; 92 : 308-309
- [23] Fine PG. Low-dose ketamine in the management of opioid non responsive terminal cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17 : 296-300
- [24] Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84 : 1086-1090
- [25] Fukuda S, Murakawa T, Takeshita H, Toda N. Direct effects of ketamine on isolated canine cerebral and mesenteric arteries. *Anesth Analg* 1983; 92 : 553-558
- [26] Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993; 70 : 666-761
- [27] Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, Den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996; 84 : 397-403
- [28] Gonzales JM, Loeb AL, Reichard PS, Irvine S. Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate-, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 1995; 82 : 205-213
- [29] Graf BM, Vicenzi MN, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF. Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart. *Anesthesiology* 1995; 82 : 1426-1437
- [30] Green SM, Clem KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world: survey of practice. *Acad Emerg Med* 1996; 3 : 598-604
- [31] 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 : 408-414
- [32] Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; 76 : 28-33
- [33] Hamza J, Ecoffey C, Gross JB. Ventilatory response to CO₂ following intravenous ketamine in children. *Anesthesiology* 1989; 70 : 422-425
- [34] Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, Vincent RN, Lang P. Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1985; 62 : 287-293
- [35] Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology* 1999; 90 : 174-182
- [36] Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesth* 1979; 51 : 713-717
- [37] Hirshman CA, McCullough RE, Cohen PJ, Weil JV. Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology* 1975; 43 : 628-634
- [38] Hodgkinson R, Bhatt M, Kim SS, Grewal G, Marx GF. Neonatal neurobehavioral tests following cesarean section under general and spinal anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132 : 670-674
- [39] Hodgkinson R, Marx GF, Kim SS, Mielat NM. Neonatal neurobehavioral tests following vaginal delivery under ketamine, thiopental, and extradural anesthesia. [abstract]. *Anesth Analg* 1977; 56 : 548A
- [40] Hoffman WE, Pelligrino D, Werner C, Kochs E, Albrecht RF, Schulte AM et al. Ketamine decreases plasma catecholamines and improves outcome from incomplete cerebral ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992; 76 : 755-762
- [41] Hong W, Short TG, Hui TW. Hypnotic and anesthetic interactions between ketamine and midazolam in female patients. *Anesthesiology* 1993; 79 : 1227-1232
- [42] Howton JC, Rose J, Duffy S, Zoltanski T, Levitt MA. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999; 27 : 170-175
- [43] Idvall J. Influence of ketamine anesthesia on cardiac output and tissue perfusion in rats subjected to hemorrhage. *Anesthesiology* 1981; 55 : 297-304
- [44] Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextrometorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000; 86 : 19-24
- [45] Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i. v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81 : 707-712
- [46] Ivankovitch AD, Miletich DJ, Reimann CN, Albrecht RF, Zahed B. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974; 53 : 924-933
- [47] Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43 : 212-215
- [48] Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative treatment. *Anesth Analg* 1993; 77 : 1048-1056
- [49] Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; 90 : 1528-1533
- [50] Longnecker DE, Sturgill BC. Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage. *Anesthesiology* 1976; 45 : 516-521
- [51] Macdonald JF, Nowak LM. Mechanisms of blockade of excitatory amino acid receptor channels. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11 : 167-172
- [52] Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993; 78 : 109-115
- [53] Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; 65 : 492-499
- [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 : 129-135
- [55] Munro HM, Sleight JW, Paxton LD. The cardiovascular response to ketamine: the effects of clonidine and lignocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37 : 75-78
- [56] Nagasaka H, Nagasaka I, Sato A, Matsumoto N, Matsumoto I, Hori T. The effects of ketamine on the excitation and inhibition of dorsal horn WDR neuronal activity induced by bradykinin injection into the femoral artery in cats after spinal cord transection. *Anesthesiology* 1993; 78 : 722-732

- [57] Norris MC. Anesthesia for emergency cesarean delivery. In : ASA ed. 49th annual refresher course lectures and clinical update program. Hagerstown : Lippincott-Raven, 1998 : 1-7
- [58] Oats JN, Vasey DP, Waldron BA. Effects of ketamine on the pregnant uterus. *Br J Anaesth* 1979 ; 51 : 1163-1166
- [59] Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. *JAMA* 2000 ; 283 : 1451-1459
- [60] Pesonen P. Pulse oximetry during ketamine anaesthesia in war conditions. *Can J Anaesth* 1991 ; 38 : 592-594
- [61] Peuler M, Glass DD, Arens JF. Ketamine and intraocular pressure. *Anesthesiology* 1975 ; 43 : 575-578
- [62] Rabben T, Skjælbred P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 ; 289 : 1060-1066
- [63] Riou B, Langeron O. La kétamine. In : Gosgnach M, Chauvin M, Riou B éd. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Paris : Arnette, 1999 : 287-301
- [64] Riou B, Lecarpentier Y, Viars P. Inotropic effect of ketamine on rat cardiac papillary muscle. *Anesthesiology* 1989 ; 71 : 116-125
- [65] Roytblat L, Katz J, Rozentsveig V, Gesztes T, Bradley EL Jr, Kissin I. Anaesthetic interaction between thiopentone and ketamine. *Eur J Anaesthesiol* 1992 ; 9 : 307-312
- [66] Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greenberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 1161-1165
- [67] Salt PJ, Barnes PK, Beswick FJ. Inhibition of neuronal and extraneuronal uptake of noradrenaline by ketamine in the isolated perfused rat heart [abstract]. *Br J Anaesth* 1979 ; 51 : 835-838
- [68] Sandler AN, Schmid R, Katz J. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 99-102
- [69] Sarma VJ. Use of ketamine in acute severe asthma. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992 ; 36 : 106-107
- [70] Sato T, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF. Ketamine relaxes airway smooth muscle contracted by endothelins. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 900-906
- [71] 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 : 111-125
- [72] Schultetus RR, Hill CR, Dharamraj CM, Banner TE, Berman LS. Wakefulness during cesarean section after anesthetic induction with ketamine, thiopental, or ketamine and thiopental combined. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 723-728
- [73] Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ, Max MB. Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects. *Anesth Analg* 1998 ; 86 : 1250-1256
- [74] Shimoyama M, Shimoyama N, Gorman AL, Elliott KJ, Inturisi CE. Oral ketamine is antinociceptive in the rat formalin test: role of the metabolite, norketamine. *Pain* 1999 ; 81 : 85-93
- [75] Shulman DL, Bar-Yishay E, Godfrey S. Respiratory mechanics and intrinsic PEEP during ketamine and halothane anesthesia in young children. *Anesth Analg* 1988 ; 67 : 656-662
- [76] 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 Anaesth Scand* 1997 ; 41 : 1124-1132
- [77] 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
- [78] Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology* 1972 ; 36 : 69-75
- [79] Toft P, Romer U. Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy. *Can J Anaesth* 1987 ; 34 : 466-469
- [80] Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL Jr, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994 ; 78 : 205-209
- [81] Weiskopf RB, Bogetz MS. Haemorrhage decreases the anaesthetic requirement for ketamine and thiopentone in the pig. *Br J Anaesth* 1985 ; 57 : 1022-1025
- [82] Weiskopf RB, Bogetz MS, Roizen MF, Reid IA. Cardiovascular and metabolic sequelae of inducing anesthesia with ketamine or thiopental in hypovolemic swine. *Anesthesiology* 1984 ; 60 : 214-219
- [83] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 119-136
- [84] 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 : 534-541
- [85] Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST. Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine, and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997 ; 44 : 31-37
- [86] 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 : 293-299
- [87] Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MM, Tao PL, Ho ST et al. Pre-incident epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000 ; 44 : 63-68
- [88] Zsigmond EK, Kothary SP, Kumar SM, Kelsch RC. Counteraction of circulatory side effects of ketamine by pretreatment with diazepam. *Clin Ther* 1980 ; 3 : 28-32