

UNIVERSITE DE LA MEDITERRANEE

Faculté de médecine

Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisés

Mention Anesthésie Réanimation Chirurgicale

Apport de la kétamine dans l'analgésie  
Postopératoire en chirurgie thoracique.

Soutenu par Christophe GUERVILLY

Tuteur : Mr le Dr P. MICHELET

## Résumé :

**Contexte :** L'utilisation de la kétamine a permis une épargne morphinique dans de nombreux types de chirurgie.

**Objectifs :** Aucun essai clinique n'a évalué ses effets après thoracotomie. Nous présentons les résultats d'un protocole de recherche clinique prospectif, randomisé, en double-aveugle, évaluant l'efficacité de l'association morphine et kétamine versus morphine seule par voie intraveineuse en mode autocontrôlé par le patient après chirurgie de résection pulmonaire trans-thoracique.

**Méthodes :** 48 patients ont été randomisés en deux groupes. Le premier a reçu des bolus associant 0,015 mg/kg de kétamine et 0,015 mg/kg de morphine ; le second uniquement des bolus de 0,015 mg/kg de morphine. La consommation cumulée de morphine, les scores de douleur évaluée par l'échelle visuelle analogique, les effets secondaires respiratoires, digestifs et urinaires ont été étudiés pendant les 48 premières heures post opératoires. La saturation artérielle en oxygène par voie transcutanée a été mesurée de façon continue pendant les trois premières nuits après l'intervention et une exploration fonctionnelle respiratoire a été réalisée à la 18<sup>ème</sup> et la 36<sup>ème</sup> heure après la chirurgie. **Résultats :** Les scores d'évaluation de la douleur et les effets secondaires urinaires et digestifs sont comparables dans les deux groupes. La consommation de morphine est moins importante dans le groupe Kétamine à partir de la 36<sup>ème</sup> heure ( $p=0,029$ ) jusqu' à la fin de l'étude. On constate moins de désaturations nocturnes dans le groupe Kétamine pendant les trois premières nuits post opératoires. Les résultats spirométriques sont similaires. Enfin il existe une tendance à moins de complications respiratoires dans le groupe Kétamine ( $p=0,086$ ). **Conclusions :** L'utilisation de la kétamine adjuvante à la morphine en analgésie post opératoire en chirurgie thoracique est à l'origine d'une diminution de consommation d'opioïdes avec un contrôle identique de la douleur.

**Mots clés :** kétamine, morphine, chirurgie thoracique, analgésie post opératoire.

## Sommaire :

<b>1. OBJECTIFS.....</b>	<b>5</b>
<b>2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....</b>	<b>7</b>
2.1. STRESS CHIRURGICAL EN PATHOLOGIE THORACIQUE .....	7
2.1.1. Composante inflammatoire et neuroendocrine du stress chirurgical .....	7
2.1.2. Perturbations cardio-respiratoires après chirurgie.....	8
2.1.3. Evolution de l'hypoxémie post opératoire.....	9
2.1.4. Complications respiratoires en chirurgie thoracique .....	10
2.2. MODE D'ACTION DE LA MORPHINE ET DE LA KETAMINE EN ANALGESIE POST OPERATOIRE .....	10
2.2.1. La morphine et le mode d'administration auto-contrôlé .....	10
2.2.2. Pharmacologie et pharmacodynamie de la kétamine .....	13
2.2.3. Intérêt de l'association morphine - kétamine.....	14
<b>3. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>15</b>
3.1 .OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	15
3.2. SELECTION DES PATIENTS .....	15
3.3. ANESTHESIE GENERALE ET ANALGESIE POST OPERATOIRE .....	16
3.4. RECUEIL DES DONNEES .....	18
3.4.1. Hémodynamiques.....	18
3.4.2. Respiratoires.....	18
3.4.3. Pharmacologiques.....	18
3.4.4. Clinique.....	18
3.5. ANALYSE STATISTIQUE .....	19
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
4.1. DONNEES GENERALES .....	20
4.2. ANALGESIE .....	20

4.3. FONCTION RESPIRATOIRE.....	21
4.4. EVOLUTION CLINIQUE ET COMPLICATIONS.....	24
<b>5. DISCUSSION</b>	<b>25</b>
<b>6.LIMITES.....</b>	<b>34</b>
<b>7.CONCLUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>8.ANNEXES.....</b>	<b>35</b>
<b>9.BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>38</b>

## 1. Objectifs

Dans plusieurs études randomisées en chirurgie générale, l'utilisation de la kétamine comme analgésique adjuvant aux opioïdes a permis de réduire les posologies de ces derniers tout en diminuant un certain nombre de leurs effets secondaires. L'analgésie post opératoire est primordiale en chirurgie thoracique et sa qualité est liée à la baisse de survenue de complications respiratoires. Dans ce cadre, certains effets secondaires des opioïdes constituent une limite à leur utilisation. La kétamine, par son absence d'effet adverse respiratoire et par la limitation potentielle des doses d'opioïdes que son utilisation doit théoriquement entraîner, apparaît très intéressante dans le cadre de la chirurgie de résection pulmonaire trans-thoracique. La prescription d'une association morphine - kétamine pourrait ainsi être une alternative ou un recours lorsque la technique standard d'analgésie péri opératoire en chirurgie thoracique c'est à dire l'analgésie par voie péridurale thoracique administrée en continu via un cathéter péridural, n'est pas réalisable ou non indiquée (troubles de la crase sanguine, antiagrégants plaquettaires, refus du patient, échec de ponction...) Aucune étude à ce jour n'a évalué l'apport de la kétamine sur la qualité de l'analgésie et ses conséquences respiratoires en chirurgie thoracique. Le but de cette étude prospective, randomisée, en double aveugle, est d'évaluer l'administration intraveineuse en mode discontinu contrôlée par le patient (Patient Controlled Analgesia) de l'association de la morphine et de la kétamine en comparaison avec la morphine seule après thoracotomie chez des patients refusant ou ayant une contre-indication ou un échec de l'analgésie thoracique péridurale.

## **2. Rappel physiologique**

### **2.1.1 Stress chirurgical en pathologie thoracique**

La douleur est un phénomène neurosensoriel complexe qui constitue un système d'alarme dont le but serait de protéger l'organisme contre une agression. La chirurgie, quel que soit son type, entraîne des désordres au sein des grandes fonctions physiologiques. Il est difficile de faire la preuve de la responsabilité directe de la douleur dans ces perturbations. On sait néanmoins qu'une analgésie post opératoire efficace limite les conséquences péjoratives de la chirurgie, notamment la survenue de complications respiratoires en chirurgie thoracique qui sont liées le plus souvent à l'hypoxémie post opératoire [1].

### **2.1.2 Perturbations de la mécanique respiratoire après chirurgie**

La thoracotomie chirurgicale est une voie d'abord transmusculaire (muscles grand dorsal, grand dentelé et intercostaux) dont la conséquence immédiate est une baisse significative de la capacité vitale associée à une sidération diaphragmatique. Il s'agit d'une dysfonction réflexe qui pourrait être d'origine centrale [2]. Le tonus des muscles respiratoires accessoires (abdominaux et intercostaux) reste élevé pendant la phase expiratoire en réponse à la douleur. Ainsi la reprise de la ventilation spontanée se fait sur un mode tachypnéique à petit volume courant ( $V_t$ ) favorisant la stase des sécrétions dans les bronches de petit calibre aboutissant à des atélectasies responsables d'un « effet shunt ». Ce syndrome restrictif est visible dès la 3<sup>ème</sup> heure post opératoire et peut se poursuivre jusqu'à 15 jours après la chirurgie [3]. Ces phénomènes musculaires

concourent à une hypoxémie.

Sur le plan cardiovasculaire l'hyperactivité sympathique augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle au-delà des capacités de régulation. Ces perturbations hémodynamiques probablement liées à la sécrétion anarchique de catécholamines pendant la période post opératoire sont responsables elles aussi d'une hypoxémie [4].

### **2.1.3. Evolution de l'hypoxémie post opératoire**

Une des conséquences majeures du stress chirurgical en chirurgie thoracique est l'hypoxémie post opératoire. Ainsi en chirurgie générale, les épisodes de désaturation surviennent soit en salle de soins post interventionnelle, soit dans le service d'hospitalisation entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> jour [5] [6].

Ces épisodes hypoxiques sont surtout nocturnes ce qui s'explique notamment par les modifications post opératoires de l'architecture du sommeil dues aux perturbations neuroendocriniennes. En effet chez le sujet sain non opéré, le sommeil paradoxal s'accompagne d'une hypoventilation alvéolaire avec hypoxémie. La disparition ou la diminution en post opératoire immédiat du sommeil paradoxal a pour conséquence un rebond à partir de la deuxième nuit corrélé à la fréquence et à l'intensité des épisodes de désaturation artérielle [7]. Ces épisodes de désaturation peuvent avoir une traduction clinique, surtout chez le patient à risque. C'est le cas chez le malade coronarien pour lequel l'hypoxémie post opératoire serait un des déterminants d'une ischémie silencieuse [8].

Le contrôle de la douleur post opératoire est donc un enjeu majeur en chirurgie thoracique. Une technique a fait la preuve de sa supériorité, il s'agit de l'analgésie péri-

durale [9] d'autant plus si cette technique est mise en route dans la période per opératoire. Néanmoins, cette technique n'est pas toujours réalisable et en deuxième intention la technique de référence est l'analgésie intraveineuse à base d'opioïdes autocontrôlée par le patient. Les effets secondaires respiratoires et digestifs des morphiniques conduisent à s'interroger sur les modalités de leur utilisation en chirurgie thoracique. L'administration intraveineuse continue de morphine à des patients opérés sans facteur de risque respiratoire augmente l'incidence des anomalies ventilatoires nocturnes et crée des désaturations profondes dans près de deux tiers des cas [10]. L'administration de morphine en mode PCA n'élimine pas le risque de désaturation qui doit être prévenue par une oxygénothérapie continue. Les épisodes prolongés et intenses ( $SpO_2 < 90\%$ ) ne surviennent qu'à partir de la 2<sup>ème</sup> nuit post opératoire [11].

#### **2.1.4. Complications respiratoires en chirurgie thoracique [12]**

Les complications respiratoires sont la première cause de morbidité et de mortalité après chirurgie thoracique. La prise en charge optimale de la douleur per et post opératoire diminue la survenue de ces complications.

On distingue les complications précoces avant la sixième heure des complications tardives. Les premières surviennent en salle de soins post interventionnelle et peuvent être la conséquence d'un problème chirurgical (hémostasie ou aérostase). Plus souvent la détresse respiratoire aiguë post opératoire immédiate est la conséquence de la dysfonction respiratoire que nous avons déjà abordée (syndrome restrictif post opératoire) et qui est majorée par une élimination prolongée d'hypnotique ou une analgésie inadaptée. Parmi les complications tardives, on retrouve les pathologies thromboemboliques, les problèmes

d'aérostase, l'inhalation, l'œdème pulmonaire et surtout les complications infectieuses. Les facteurs de risque de cette dernière sont l'âge, la dénutrition, l'existence d'une colonisation bronchique préalable, la survenue d'une atélectasie ou d'un encombrement bronchique.

La douleur est donc un des déterminants indirects de la survenue de ces complications respiratoires soit par analgésie insuffisante soit par surdosage en opioïdes. En effet dans les deux cas la diminution de la fonction respiratoire réduit les capacités de la clairance muco-ciliaire bronchique et fait le lit de l'encombrement et secondairement de l'infection.

## ***2.2. Mode d'action de la morphine et de la kétamine en analgésie post opératoire***

### **2.2.1. La morphine et le mode d'administration autocontrôlé**

La morphine est un alcaloïde extrait de l'opium du pavot *Papaver somniferum*. C'est un antalgique de niveau 3 (classification OMS) à effet central possédant une action supra spinale et spinale.

Les agonistes morphiniques se fixent sur les récepteurs opioïdes endogènes. Ces récepteurs sont situés au niveau des terminaisons axoniques post synaptiques des fibres afférentes primaires C qui véhiculent le message douloureux au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral. Au niveau des neurones post synaptiques ascendants, la morphine est responsable d'une hyperpolarisation entraînant une diminution d'activité qui réduit le message nociceptif [18]. Au niveau central, la morphine peut activer les voies

bulbo-spinales inhibitrices qui réduisent le message nociceptif au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière sans perturber le message sensitif et proprioceptif.

Du point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité de la morphine est de 30 %, la fixation aux protéines est de 35%. Il existe un important effet de premier passage hépatique et l'élimination est urinaire avec une demi-vie plasmatique de 4 heures.

La morphine possède de nombreuses propriétés pharmacologiques :

- Action sur le système nerveux central :
  - Actions respiratoires : action dépressive centrale (avec une diminution de la sensibilité des centres respiratoires aux taux sanguins de CO<sub>2</sub>), action antitussive (dépression du centre de la toux), broncho constriction (histamino-libération), rigidité thoracique par action supra spinale entraînant une contraction des muscles pariétaux avec baisse de la compliance thoraco-pulmonaire.
  - Action analgésique : analgésie, euphorie, parfois dysphorie, somnolence, obscurcissement des idées...
  - Action psychomotrice (sédatrice le plus souvent, plus rarement excitante)
  - Action psychodysleptique : à fortes doses, la morphine, qui est une substance toxicomanogène, peut provoquer des phénomènes hallucinatoires.
  - Action sur le centre du vomissement commandé par la CTZ (Chemo-receptive Trigger Zone) : à faible dose, elle stimule la CTZ et est émétique ; à forte dose, elle déprime le centre du vomissement d'où une action anti-émétique.
- Action sur le système nerveux autonome : action assez modérée portant sur les

systèmes sympathique et parasympathique :

- Sympathique : stimule la libération des catécholamines médullo surrénaliennes.
- Parasympathique : stimulation du noyau central du pneumogastrique responsable d'effets parasympathomimétiques prédominants (bradycardie et tendance à l'hypotension orthostatique).
- Actions sur le muscle lisse :
  - Tube digestif : diminution du péristaltisme avec augmentation du tonus et des contractions, augmentation du tonus du sphincter anal avec abolition du réflexe normal de défécation, diminution de la sécrétion gastrique et pancréatique.
  - Voies biliaires : augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter d'Oddi avec arrêt de l'évacuation biliaire et augmentation de la pression dans les canaux biliaires.
  - Voies urinaires : augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions de l'uretère.
- Action sur l'œil : myosis
- Rein et diurèse : effet anti-diurétique par diminution de la filtration glomérulaire et augmentation de la sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH).
- Effets divers :
  - Action histamino-libératrice pouvant expliquer l'occasionnelle broncho constriction, la vasodilatation capillaire périphérique et des rougeurs cutanées parfois difficiles à différencier d'effets anaphylactiques possibles mais exceptionnels.
  - Tendance à l'hypothermie : dépression du centre thermorégulateur hypophysaire

et légère diminution du métabolisme basal.

- Hyperglycémies à fortes doses (libération de catécholamines).

Toutes ces actions pharmacologiques expliquent les principaux effets indésirables de la morphine :

- dépression respiratoire,
- dépression cardiovasculaire (bradycardie, hypotension),
- constipation,
- nausées, vomissements,
- rétention urinaire
- sédation (parfois excitation).

L'analgésie contrôlée par le patient est un mode de délivrance privilégié de la morphine en chirurgie. Si on a pu prouver une meilleure analgésie et une satisfaction des patients plus importante, en revanche, sur le plan des effets secondaires et de la morbidité post opératoire, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice significatif [13].

### **2.2.2. Pharmacologie et pharmacodynamie de la kétamine [14]**

La kétamine est une arylcycloalkylamine hydrosoluble dont la forme utilisée en clinique est un racémique. Les deux isomères ont des propriétés pharmacologiques différentes et c'est l'énantiomère S (+) qui est le plus efficace sur le plan analgésique et le moins psychodysléptique : 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.

La kétamine inhibe de manière non compétitive les récepteurs NMDA (N-Méthyl D Aspartate) ; ces récepteurs sont couplés à un canal non sélectif Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> voltage dépendant : la kétamine se fixerait à l'intérieur du canal ouvert et le bloquerait. Les effets analgésiques de la kétamine sont principalement liés à ses effets antagonistes sur les récepteurs NMDA ; en particulier, elle diminue les effets de sensibilisation centrale à la sommation des stimuli nociceptifs. Cette action directe au niveau cortical de la kétamine permet d'éviter les effets secondaires à type de dépression respiratoire.

Le mode d'action de la kétamine comme agent antalgique ne se limite pas à l'inhibition des récepteurs NMDA. Une interaction avec d'autres familles de récepteurs (opioïdes, cholinergiques, monoaminergiques) a été démontrée par certains auteurs [15]. D'autres ont mis en cause l'inhibition des voies nociceptives monoaminergiques descendantes [16].

Sur le plan pharmacocinétique, la kétamine est une molécule de courte durée d'action très liposoluble. Elle est faiblement liée aux protéines plasmatiques et distribuée rapidement aux organes très vascularisés comme le cerveau. La demi-vie de distribution est de 7 à 11 minutes, la demi-vie d'élimination de 1 à 2 heures. Le métabolisme est hépatique principalement par le biais du cytochrome P450.

Sur le plan pharmacologique, la kétamine se différencie des autres agents anesthésiques généraux par ses effets sur le système nerveux central (anesthésie dite dissociative) et surtout par ses effets cardiovasculaires et ventilatoires originaux :

- 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. La plus grande part des effets stimulants cardiovasculaires de la kétamine est due à une stimulation des centres sympathiques avec augmentation des catécholamines circulantes.

- La kétamine a peu d'effets délétères respiratoires : conservation d'une ventilation spontanée efficace, conservation des réflexes de toux et de déglutition, hypersalivation qui peut être atténuée par une prémédication à l'atropine, action broncho-dilatatrice qui permet son utilisation chez les patients asthmatiques.
- Enfin la kétamine est réputée pour ses effets secondaires psychodysléptiques quand elle est utilisée comme agent anesthésique. Comme antalgique en revanche, ces effets sur les fonctions cognitives ne paraissent pas aussi évidents. Les études réalisées chez le volontaire sain montre que les conséquences neuropsychiques de l'utilisation de kétamine sont doses dépendantes et négligeables en deçà de 2,5 µg/kg/min [17].

### **2.2.3. Intérêt de l'association morphine - kétamine**

En pratique clinique, la kétamine possède une faible action antalgique si elle est utilisée de façon isolée. Par ailleurs, plusieurs études tendent à prouver que son association avec les morphiniques procure plusieurs avantages liés à l'épargne de la consommation d'opioïdes en limitant leurs effets secondaires sans modifier voire en améliorant la qualité de l'analgésie [18, 19].

### **3. Matériels et méthodes**

#### ***3.1 .Objectifs de la recherche***

L'hypothèse testée est une supériorité de l'association kétamine – morphine en comparaison avec la morphine seule en mode perfusion contrôlée par le patient (PCA).

L'objectif principal de ce travail est de trouver une réduction des posologies cumulées de morphine avec un effet analgésique au moins équivalent avec l'association kétamine - morphine.

L'objectif secondaire est de montrer une meilleure réhabilitation respiratoire dans le groupe kétamine (durée moindre des désaturations nocturnes, amélioration de la spirométrie, incidence plus faible des atélectasies).

#### ***3.2. Sélection des patients***

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée en double aveugle avec bénéfice individuel direct attendu.

Ce travail a été réalisé au sein du bloc opératoire de Cantini II et du service de chirurgie thoracique de l'Hôpital de Sainte Marguerite, Marseille, auprès de patients devant bénéficier d'une chirurgie thoracique programmée de résection pulmonaire par thoracotomie (à l'exclusion des pneumonectomies).

Deux groupes sont formés. La technique analgésique pour chaque groupe est l'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient (PCA).

Les critères d'inclusions sont :

- 1 Patient majeur devant bénéficier d'une chirurgie de résection pulmonaire de façon programmée (sauf pneumonectomie),
- 2 Consentement éclairé et écrit du patient après information de la part du médecin investigateur,
- 3 Indication d'une analgésie post opératoire par PCA,
- 4 Absence de contre- indication à l'utilisation de morphiniques, de kétamine.
- 5 Absence de participation à une autre étude.

Les critères de non inclusion sont :

- 1 Refus du patient,
- 2 Intervention chirurgicale en urgence,
- 3 Troubles psychiques ou psychiatriques gênant la bonne compréhension de l'utilisation du mode PCA.

Les critères d'exclusion sont :

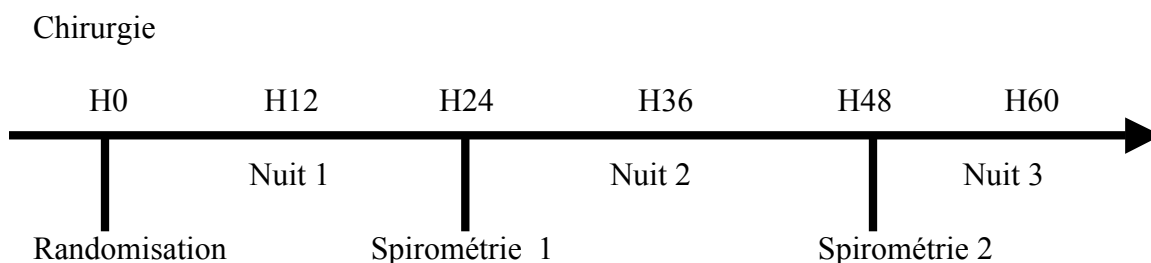
- 1 Absence de contrôle de la douleur en mode PCA impliquant une modification du protocole analgésique,
- 2 Dépression respiratoire avec fréquence respiratoire inférieure à 10 cycles/min et/ou désaturation artérielle nécessitant une oxygénothérapie supérieure à 10 L/min,

- 3 Survenue de troubles de la conscience ne permettant plus au patient de gérer son analgésie.
- 4 Complication post opératoire médicale ou chirurgicale imposant la suspension du protocole analgésique.
- 5 Administration per opératoire de kétamine.
- 6 Décision du patient d'interrompre sa participation à l'étude.

Deux groupes de 20 patients sont nécessaires (risque \_ de 5% et risque \_ de 20%). La durée de participation est de 60 heures à compter du début de la période post opératoire.

### ***3.3. Anesthésie générale et analgésie post opératoire***

Le consentement par écrit est obtenu lors de la consultation d'anesthésie ou lors de la visite pré anesthésique après information éclairée. La randomisation est réalisée après le consentement. Le protocole débute en post opératoire immédiat, le patient est évalué à six reprises durant les 60 heures de suivi post opératoire.



Tous les patients bénéficient du même protocole anesthésique :

**- Induction :**

- 1 Pré-oxygénation au masque à  $FiO_2 = 1$  jusqu' à obtenir une  $FeO_2 > 90 \%$ .
- 2 Induction par sufentanil (0,3-0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) associé au propofol (3 à 4  $\text{mg}/\text{kg}$ ) ou à l' étomidate (0,2 à 0,3  $\text{mg}/\text{kg}$ ).
- 3 Curarisation par cis-atracurium (0,15  $\text{mg}/\text{kg}$ ) .
- 4 Intubation oro-trachéale par une sonde double lumière gauche de type Carlens.

**- Entretien :**

- 1 Sévoflurane, débit suffisant pour une profondeur d'anesthésie égale à MAC 1 dans un mélange air-oxygène avec une  $FIO_2$  adaptée afin de maintenir un  $SpO_2$  entre 93 et 99 % (réglage initial à 60%), utilisation d'une Peep et d'un débit d'  $O_2$  sur le poumon exclu si nécessaire voir re-ventilation bi pulmonaire si  $SpO_2 < 90 \%$  malgré la mise en oeuvre des mesures précédentes.
- 2 Sufentanil en perfusion discontinue ( Bolus de 0,1-0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).
- 3 Curarisation itératives si besoin.
- 4 Administration de 1 gramme de paracétamol intraveineux 30 minutes avant la fin de l'acte puis toutes les 6 heures ainsi que de néfopam (bolus de 20 mg en per opératoire suivi de l' administration de 80 mg sur 24 h au pousse seringue électrique).

- **Analgésie post opératoire** : Le mode PCA est institué dès le réveil du patient, pour une durée de 60 heures jusqu'au relais per os de l'analgésie. Le mélange analgésique est préparé au sein du service de pharmacie hospitalière par le pharmacien selon la randomisation et transmis au service sans spécification de nature. Un relevé des valeurs de l'échelle visuelle de la douleur ainsi que des consommations des analgésiques a été réalisé. De même, les données cliniques concernant la durée de l'iléus, la reprise d'une diurèse spontanée, d'éventuels nausées et vomissements ont été consignés par l'un des responsables de l'étude (cahier de recueil des données en annexe).

Après réalisation de l'acte opératoire et selon la randomisation, chaque groupe bénéficie d'une analgésie différente :

- 1 **Groupe Morphine seule** : prescription post opératoire de morphine en mode contrôlé par le patient (PCA) avec posologie de 0,015 mg/kg pour chaque bolus, interdiction de 10 minutes entre chaque bolus. Une titration de la morphine est également réalisée en post opératoire immédiat afin d'obtenir une échelle analogique de la douleur inférieure ou égale à 30.
- 2 **Groupe Kétamine et Morphine** : la prescription de morphine se fait dans les mêmes conditions que pour le groupe morphine seule. La kétamine est administrée de façon conjointe à la morphine et à des posologies de 0,015 mg/kg par bolus.

(Kétamine Panpharma : Forme intraveineuse en conditionnement de 50 mg/5ml (AMM du 26 janvier 1988 // CIP : 5562694).

### ***3.4. Recueil des données***

Les données colligées de façon prospective sont les suivantes :

### **3.4.1. Hémodynamiques**

- Fréquence cardiaque
- Pression artérielle systémique moyenne et systolique

### **3.4.2. Respiratoires**

- Fréquence respiratoire
- Saturation artérielle transcutanée mesurée en continue par oxymétrie de pouls. (oxymètre Minolta Pulsox 3-i ) et interface logicielle permettant le recueil des désaturations.
- Volume expiré maximum par seconde (VEMS) et capacité vitale forcée (CVF) au 1<sup>er</sup> jour postopératoire puis à 48 heures par spirométrie incitative au lit du patient (spiromètre Jaeger Flowmate – APHM n° E 89 01037) avec obturation nasale.

### **3.4.3. Pharmacologiques**

- Doses cumulées de morphine et de kétamine
- Utilisation d'un complément antalgique
- Consommation d'oxygène

### **3.4.4. Clinique**

- Durée de l'iléus et délai de reprise de la diurèse spontanée.
- Echelle analogique de la douleur
- Survenue de complications (atélectasies, pneumonies, détresse respiratoire aigue)

### ***3.5. Analyse statistique***

Les données ont été saisies sur un support papier (dossier spécifique à chaque patient) puis sur tableur Excel.

Dans un premier temps, l'analyse est descriptive et porte sur l'ensemble de la population incluse : variables socio-démographiques, variables relatives aux antécédents, variables relatives à la pathologie pulmonaire. Les variables quantitatives sont documentées à l'aide des moyennes, écart-types, minima et maxima, les variables qualitatives sont documentées à l'aide des proportions.

Dans un deuxième temps, une analyse comparative est conduite entre les deux groupes de traitements : groupe Morphine seule versus groupe Kétamine - Morphine. La comparaison porte sur le critère de jugement principal représenté par la réduction des posologies de morphine nécessaires à l'obtention d'un score de douleur inférieur à 30 sur l'échelle visuelle analogique et sur l'ensemble des variables recueillies. Les comparaisons pour les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du khi2 ou du test exact de Fischer en fonction des conditions d'application ; les comparaisons pour les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test t non apparié (test de Student ou Welch si les variances sont inégales) ou du test de Mann et Whitney.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé à partir du critère de jugement principal représenté par la réduction des posologies de morphine.

- Différence de consommation morphinique de 30% entre les deux groupes.
- Ecart – type attendu entre les deux groupes fixé à 30%.
- le nombre de patients nécessaires est de 20 par groupe (risque  $\alpha$  à 0,05, puissance à 80%)

## 4. Résultats

### 4.1. Données générales

Entre Novembre 2004 et Juillet 2005, 48 patients bénéficiant d'une chirurgie thoracique réglée pour résection pulmonaire ont été prospectivement inclus dans notre étude. Chacun des patients inclus a donné son accord signé après information écrite et éclairée. Les données cliniques pré et per opératoires confirment la stricte comparabilité des deux groupes (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et données per opératoires des patients.

	Groupe Morphine (n = 24)	Groupe Kétamine (n = 24)	Valeur de p
Age (années)	63 ± 10	64 ± 12	0.75
Sexe (M/F)	16 / 8	18 / 6	0.75
Indice Masse Corporelle	24 ± 4	25 ± 4	0.39
Statut ASA (I/II/III)	5 / 14 / 5	7 / 14 / 3	ns
Statut NYHA (1/2/3)	8 / 15 / 1	11 / 10 / 3	ns
Radio-chimiothérapie néoadjuvante	5	6	ns
Tabagisme (paquets/années)	16 (52 ± 22)	14 (42 ± 18)	0.76 (0.09)
VEMS (% théorique)	2.4 ± 0.8 (87 ± 17)	2.5 ± 0.6 (84 ± 15)	0.63 (0.52)
CVF (% théorique)	3.4 ± 1.1 ( 92 ± 18)	3.2 ± 0.8 (94 ± 18)	0.47 (0.70)
Durée de la chirurgie (min)	83 ± 33	86 ± 36	0.76
Durée de l'exclusion(min)	61 ± 26	62 ± 26	0.89
Durée de la ventilation (min)	148 ± 39	155 ± 53	0.60
Pertes sanguines per-opératoires (ml)	186 ± 150	201 ± 201	0.77

	T 0		T 12H		T 24H		T 36H		T 48H		T 60H	
	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K
Débit O2 (l/min)	4 [3-6]	4 [3-6]	3 [3-5]	3 [2-4]	3 [2-3]	2.5 [2-3]	2 [2-4]	2 [2-3]	2.75 [2-5]	2 [1-2] †	2.75 [2-5]	1 [1-2] †
SaO <sub>2</sub> (%)	98 [96-99]	98 [96-100]	98 ± 2	98 ± 2	97 [96-98]	98.5 [96-99] †	96 ± 2	97 ± 2	96 [94-97]	98 [95-99] †	96 ± 2	97 ± 3
FR (/min)	17 ± 5	20 ± 6	14 ± 4	17 ± 5 †	16 ± 4	16 ± 3	16 ± 4	16 ± 3	15 ± 5	16 ± 3	14 ± 3	16 ± 3 †
EVA	5 [3-8]	4.5 [2-8]	4 [3-7]	3 [2-5]	4 [2-6]	3 [2-4]	4 [2-5]	3 [2-3]	4 ± 2	3 ± 2 †	3 [2-5]	2 [2-3] †
PAS (mmHg)	132 ± 16	133 ± 23	130 ± 16	123 ± 18	125 ± 18	115 ± 12 †	124 ± 16	123 ± 13	125 ± 16	121 ± 17	124 ± 18	125 ± 9
FC (bats/min)	82 ± 14	84 ± 16	81 ± 18	80 ± 16	87 ± 16	79 ± 12	92 ± 21	81 ± 11 †	92 ± 19	82 ± 10 †	87 ± 15	79 ± 11

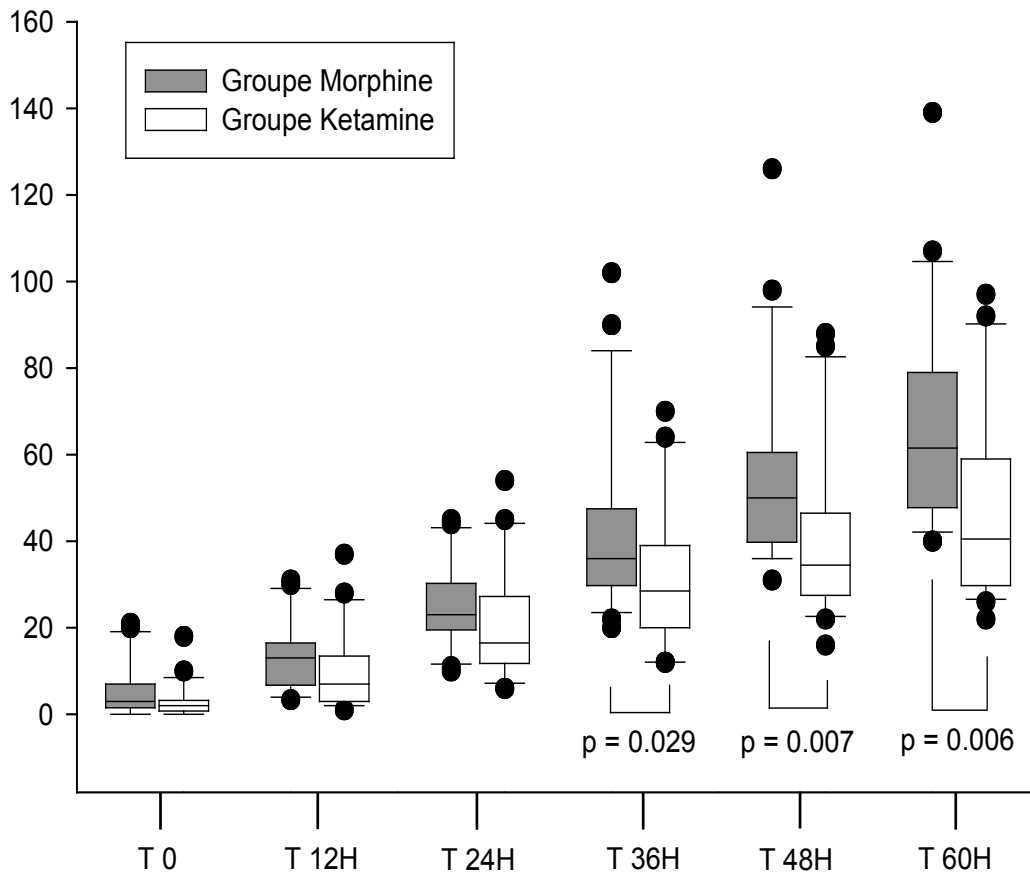
Tableau 2. Evolution des variables respiratoires, hémodynamiques et EVA dans les deux groupes morphine (M) et morphine-kétamine (K). Les données sont exprimées par les moyennes +/- erreur standard ou par les médianes [25<sup>e</sup>-75<sup>e</sup> percentiles]. Définition des abréviations: FR: fréquence respiratoire ; EVA: échelle visuelle analogique; PAS : pression artérielle systolique ; FC : fréquence cardiaque ; † p < 0.05 vs. groupe Morphine

#### 4.2. Analgésie

L'association de la kétamine à la morphine dans le cadre d'une analgésie contrôlée par le patient (mode PCA) a permis de trouver une réduction significative de la consommation de morphine à partir de la 36<sup>ème</sup> heure et cela jusqu' à la fin de l'étude (60<sup>ème</sup> heure post opératoire) (Figure 1). L'obtention d'un contrôle analgésique satisfaisant a nécessité une administration supplémentaire d'anti-inflammatoire non stéroïdien chez 4 patients dans le groupe Morphine et 1 patient dans le groupe Kétamine (p = 0,33). La prescription de kétamine n'a pas permis de réduire les nausées - vomissements liés à la prescription de morphine (2 patients dans chaque groupe). La satisfaction du patient quant à la stratégie

analgésique utilisée pour la durée post opératoire a été de 71 % dans le groupe Morphine contre 94 % dans le groupe Kétamine ( $p = 0,33$ ).

Figure 1. Consommation de morphine cumulée.



### ***4.3. Fonction respiratoire***

Les explorations fonctionnelles réalisées au lit du patient ont permis de trouver une baisse importante des capacités respiratoires des patients dans les deux groupes. Cette altération de la Capacité Vitale Forcée est similaire dans les 2 groupes à J1 et à J2 post opératoire (Figure 2). Par contre, l'association morphine kétamine apporte un effet bénéfique sur le VEMS à J1 mais qui s'estompe le 2<sup>ème</sup> jour (Figure 3).

L'analyse des durées de désaturation nocturne nous a permis d'objectiver des durées supérieures dans le groupe Morphine aussi bien pour les durées de désaturation en deçà de 95 % que de 90 % (Figures 4 et 5). Enfin il n'existe pas de différence entre les débits d'oxygène apportés dans les 2 groupes pendant les 36 premières heures, qui pourraient expliquer les différences de saturation nocturne (tableau 2). Les saturations diurnes observées sont équivalentes dans les deux groupes et supérieures à 95 % (tableau 2).

Figure 2.

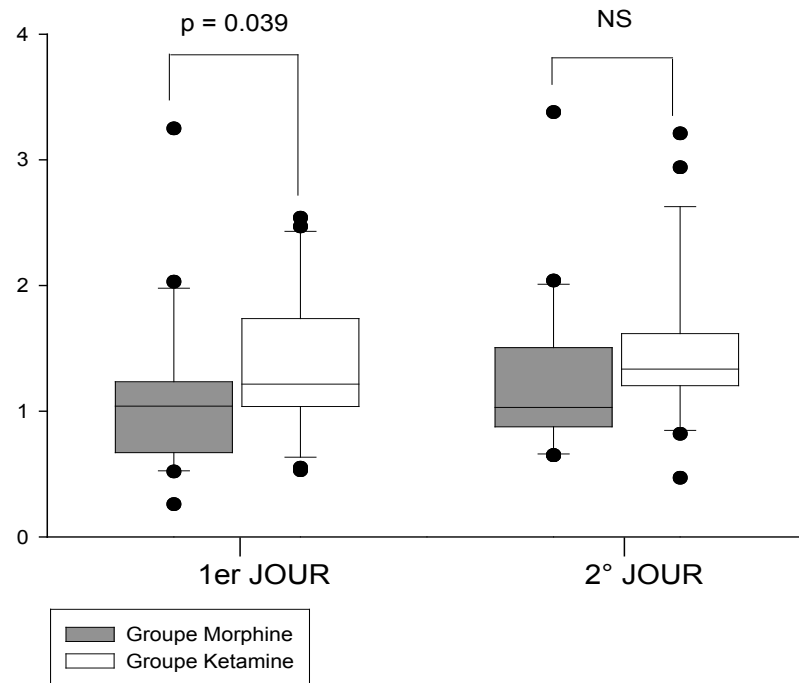
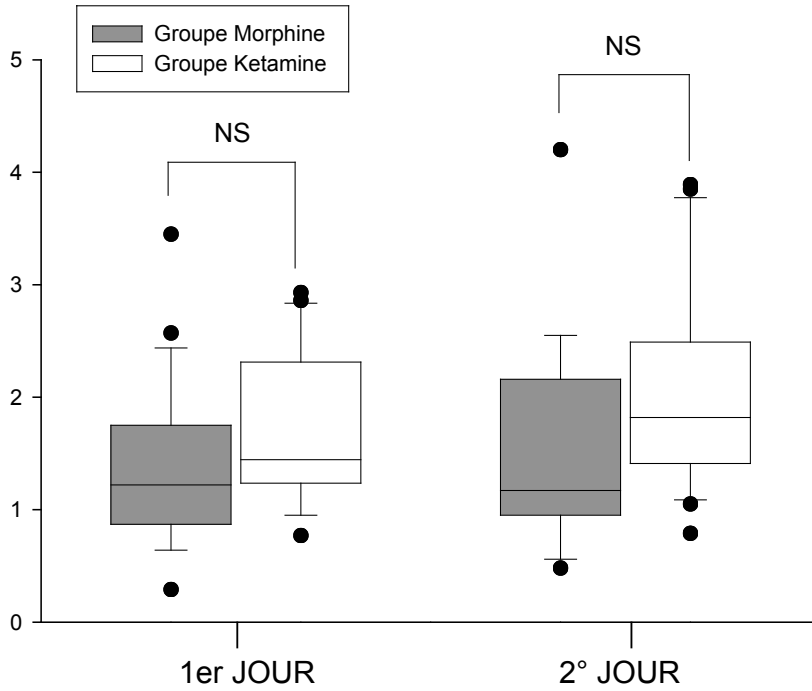


Figure 3

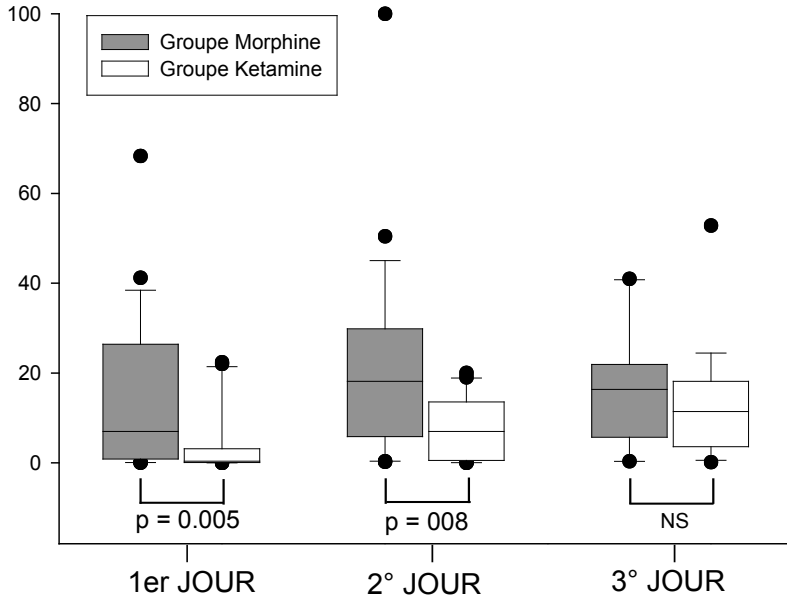


Figure 4

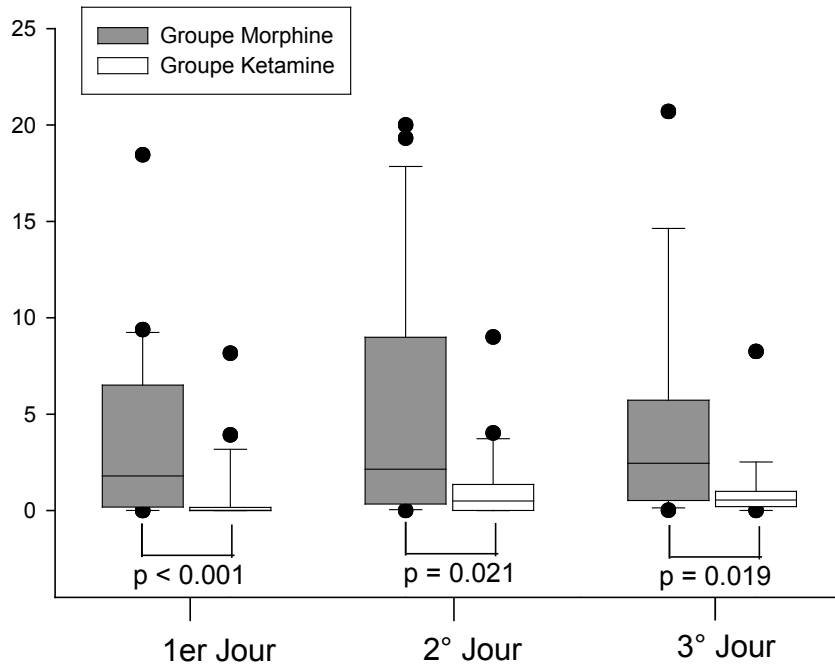


Figure 5

#### ***4.4. Evolution clinique et complications***

Les délais de reprise de la miction spontanée ainsi que de la levée de l'iléus digestif n'a pas été différente entre le groupe Morphine et Kétamine (respectivement  $7,8 \pm 3,7$  vs  $6,4 \pm 2,9$  heures,  $p = 0,32$  et  $33 \pm 16$  vs  $26,8 \pm 15,6$  heures,  $p = 0,19$ ). La survenue d'une complication respiratoire (atélectasie, détresse respiratoire, encombrement) nécessitant un traitement n'a pas été significativement plus fréquente dans le groupe Morphine malgré une tendance marquée (6 patients dans le groupe Morphine contre 1 patient dans le groupe Kétamine ;  $p=0,086$ ).

## 5 .Discussion

Essais	N	Groupe contrôle	Groupe kétamine	Type de Chirurgie	Consommation de morphine dans le groupe kétamine	Douleur dans le groupe kétamine	Effets secondaires Dans le groupe kétamine
Reeves	71	PCA morphine (1mg/ml)	PCA morphine (1mg/ml) Kétamine (1mg/ml)	Abdominale majeure	Pas de différence	Pas de différence	Fonctions cognitives perturbées (p=0,037)
Snijdelaar	28	PCA Morphine (1mg/ml)	PCA morphine (1mg/ml) Kétamine (0,5 mg/ml)	Prostatectomie radicale	Diminuée (p=0,049)	Diminuée (p=0,01)	Pas de différence
Adriaenssens	30	PCA morphine (1mg/ml)	PCA Morphine (1mg/ml) Kétamine IVSE (2,5 µg/kg/min)	Laparotomie	Diminuée (p=0,0003)	Pas de différence	Moins de nausées (p=0,03)
Lahtinen	90	PCA morphine (1mg/ml)	PCA morphine (1mg/ml) Kétamine IVSE (1,25 µg/kg/min)	Pontages aorto-coronariens	Diminuée (p=0,023)	Pas de différence	Pas de différence
Etude	48	PCA morphine (1mg/ml)	PCA morphine (1mg/ml) Kétamine (1mg/ml)	Résections pulmonaires par thoracotomie	Diminuée à partir de la 36 ème heure	Pas de différence	Moins de désaturations nocturnes (p<0,05)

Tableau 3 : Essais randomisés concernant l'utilisation de la kétamine en analgésie post opératoire.

L'utilisation de la kétamine en adjonction de la morphine en mode intraveineux autocontrôlé pour l'analgésie post opératoire a fait l'objet de 4 essais randomisés en double-aveugle depuis 1999 soit un effectif de 219 patients. Les résultats de ces essais sont résumés dans le *tableau 3* [20-23] Dans deux des quatre essais, le mode d'administration de la kétamine est le mélange direct avec la morphine dans la pompe permettant l'analgésie autocontrôlée par bolus intraveineux, comme dans l'étude dont nous présentons les résultats. Dans les deux autres essais la kétamine est administrée par voie intraveineuse continue pendant les 48 premières heures post opératoires en parallèle à l'utilisation d'une pompe pour la morphine.

Tous ces essais concernent la période post opératoire après chirurgie majeure abdominale, urologique ou cardiaque. Il faut noter dans le cas de l'étude de Lahtinen que la sternotomie est une voie d'abord réputée moins douloureuse et qui altère moins la fonction respiratoire. Notre étude est à notre connaissance, la première à évaluer l'intérêt de la kétamine après thoracotomie. Cette voie d'abord est douloureuse et connue pour ces complications respiratoires comme nous l'avons vu précédemment.

Cette étude clinique montre que la combinaison de faibles doses de kétamine à la morphine en PCA permet une réduction significative des consommations cumulées de morphine à partir de la 36<sup>ème</sup> heure postopératoire tout en diminuant les désaturations nocturnes.

Après chirurgie thoracique, il existe une altération majeure de la mécanique respiratoire comme l'attestent les diminutions symétriques de la CVF et du VEMS observées dans notre étude. Ces résultats concordent avec des données antérieures et soulignent

l'importance du syndrome restrictif post-opératoire avec une diminution de plus de 50 % des valeurs pré-opératoires [24].

Dans cette situation à hauts risques, l'analgésie par morphine est largement utilisée mais son influence sur la réhabilitation respiratoire est sujette à controverses [11, 25].

Il ressort de notre étude, une amélioration plus rapide des performances spirométriques au cours des deux premiers jours post opératoire dans le groupe kétamine. Ce résultat bénéfique peut résulter de plusieurs phénomènes : d' une part de l'épargne morphinique engendrée [19], d'autre part de l'effet synergique des deux analgésiques [21] ou enfin d'un effet analeptique qui antagonise la dépression ventilatoire induite par les morphiques [26].

L'épargne morphinique repose sur une consommation inférieure de morphine dans le groupe kétamine à EVA égales. Bien que cette dernière explication soit débattue, les différences entre les deux groupes pourraient être liées au choix du moment de l'adjonction de kétamine. En effet dans notre étude, ainsi que dans celle d'Adriaenssen [21], la PCA était débuté dans les deux groupes après une titration morphinique réalisée en SSPI. Ce fait soutient la théorie du blocage de la voie NMDA qui est possible si le canal ionique a été préalablement activé et ouvert par une stimulation nociceptive.

D'autre part, l'épargne morphinique peut être liée à la prévention de la tolérance aiguë à la morphine par la kétamine [21]. La stimulation douloureuse prolongée induit l'activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate qui peut être majorée par l'utilisation de fortes posologies d'opiacées se traduisant cliniquement par les phénomènes d'hyperalgésie (perception nociceptive exagérée d'un stimulus douloureux) et d'allodynie

(perception nociceptive d'un stimulus indolore) [27] [28]. Sur un modèle expérimental animal, le traitement de rats par la kétamine, prévient l'hyperalgésie aux opiacés [28].

Enfin, l'influence de la kétamine sur la fonction respiratoire peut expliquer les effets bénéfiques observés. Chez le volontaire sain, à posologie modérée (0,25 mg /kg) la kétamine antagonise les effets dépresseurs ventilatoire de certains opiacés (alfentanil et fentanyl) [26]. Morel & coll retrouvent chez le volontaire sain également, une augmentation significative de la ventilation minute, qui est due à une augmentation conjointe du volume courant et de la fréquence respiratoire suite à l'injection de 1 mg/kg de kétamine associé à du dropéridol [29].

Par contre, le classique effet relaxant sur la musculature bronchique n'est pas retrouvé dans notre étude ainsi que chez un autre groupe de patients (asthmatiques) [30].

Comme après chirurgie abdominale majeure [6], les épisodes de désaturation artérielle nocturne que nous observons surviennent dans les premières nuits post opératoire. Elles résultent de la combinaison d'altérations de la fonction pulmonaire et de modifications de l'architecture du sommeil [7].

Dans ce sens Kawai & coll ont récemment comparés la survenue d'hypoxémies post-opératoire, dans deux types de chirurgie majeure, la gastrectomie et la chirurgie de résection pulmonaire soit à thorax ouvert soit par thoracoscopie. C'est la chirurgie thoracique à thorax ouvert qui est la plus pourvoyeuse de désaturations artérielles nocturnes [31].

De manière similaire, nos résultats rapportent une incidence élevée d'hypoxémie nocturne. Ces événements sont survenus en dépit d'une supplémentation en oxygène

adéquate (maintient d'une saturation artérielle transcutanée > 95 %) pendant les périodes diurnes correspondantes.

Tout d'abord ce rythme nyctéméral de la saturation vient renforcer le rôle joué par les modifications de l'architecture du sommeil [31].

D'autre part il existe des différences significatives sur la durée des désaturations entre les deux groupes. On peut attribuer un rôle probable de l'épargne morphinique ainsi qu'évoquer un effet propre de la kétamine pour expliquer cette différence.

Bien qu'il existe une variabilité inter individuelle de réponse à l'administration d'opioïdes, l'administration de ces derniers chez le volontaire sain induit des modifications polysomnographique (augmentation des périodes de sommeil paradoxal ou Rapid Eye Movements, diminution de celles de sommeil lent profond (non REM sleep) [32] ainsi qu'une hypoxémie consécutive profonde [4]. En dépit de la supplémentation en oxygène qui permet de rétablir une pression partielle artérielle en oxygène suffisante, persistent les anomalies de l'architecture du sommeil induites par les morphiniques [7].

En ce qui concerne les effets cognitifs, psychodysléptiques, fréquemment induits par la kétamine, ils auraient plutôt tendance à stimuler la respiration indirectement.

Cependant, nous n'avons pas constaté de satisfaction plus élevée dans ce groupe, ni d'état d'excitation engendré.

Ce travail confirme les bénéfices et l'innocuité apportés par l'administration de faibles doses de kétamine en PCA conjointement à la morphine [19, 21]. Plus haute est l'affinité de la kétamine pour les récepteurs NMDA par rapports à d'autres récepteurs ( $\mu$  ; non-NMDA ; AMPA) plus les doses de kétamine seront faibles, pour avoir l'interaction la plus sélective avec les récepteurs NMDA.

Avec les faibles posologies observées dans notre étude (< 12mg/12h), un effet spécifique sur l'allodynie et l'hyperalgésie est compatible avec l'absence d'effet psychotique [19].

## **6. Limites de l'étude**

Dans l'évaluation de la douleur : Les EVA rapportées lors des périodes de repos et non lors de stimulations (toux, mobilisation) sont soumises à la subjectivité individuelle.

Nous n'avons pas utilisés d'autres moyens d'évaluation des seuils douloureux (appareil de pression standardisé, fils de Von Frey) à proximité de la cicatrice opératoire qui sont plus objectifs que l'EVA [33, 34].

D'autre part, les résultats donnés par la spirométrie incitative sont dépendants de la coopération du sujet et l'appréciation du syndrome obstructif par le rapport de Tiffeneau sous estime l'obstruction des bronches de moyens et faibles calibres.

Enfin, notre étude manque de puissance pour prouver une diminution de la morbidité respiratoire post thoracotomie par l'adjonction de kétamine en ACP à la morphine.

## **7 . Conclusion**

L'association de faibles doses de kétamine et de morphine en mode analgésie contrôlée par le patient (ACP), apparaît comme une stratégie intéressante de préservation de la fonction respiratoire et contrôle de la douleur. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer un éventuel impact sur la morbidité respiratoire et les douleurs chroniques après thoracotomie. Enfin, l'influence sur la saturation nocturne nécessite des recherches complémentaires.

## 8. Annexes

### Cahier de recueil des données

Date : .....

ASA : .....

NYHA : .....

Anesthésiste responsable : .....

Age : ..... Poids : ..... Taille : .....

VEMS préopératoire : .....

Capacité Vitale préopératoire : .....

Groupe PCA :

Morphine

Morphine et Kétamine

#### Données Générales

Durée de l'AG (min) : .....

Durée de Chirurgie (min) : .....

Durée d'exclusion pulmonaire (min) : .....

Pertes Sanguines (ml) : .....

Type de chirurgie :

Lobectomie

Bilobectomie

Chirurgie pleurale

Autre

Coté opéré : .....

	T0 postopératoire	T1 2 h postopératoire	T2 12 h postopératoire	T3 24 h postopératoire	T4 36 h postop	T5 48 h postopératoire
EVA						
Consommation Morphine (mg)						
Consommation Kétamine (mg)						
Fréquence respiratoire						
Fréquence cardiaque						
PAS						
PAM						
SaO2						
O2 (L/min)						

EVA : Evaluation Visuelle Analogue de la douleur

PAS, PAM : pression artérielle systolique et moyenne

### Evolution postopératoire

#### Données Spirométriques post opératoires :

##### 18 Heures post opératoires

VEMS : ..... ( % Théorique : .....)

CV : ..... ( % Théorique : .....)

##### 48 Heures post opératoires

VEMS : ..... ( % Théorique : .....)

CV : ..... ( % Théorique : .....)

#### Données cliniques post opératoires :

Délai de reprise du transit digestif (heures) : .....

Délai de reprise d'une diurèse spontanée (heures) : .....

Nécessité d'un complément analgésique au protocole : oui non

Si oui, type (s), horaire (s) et posologie (s) :

.....  
.....  
.....  
.....

**Effets indésirable attribuable au traitement antalgique :**

**Oui**

**Non**

Si oui : nombre du ou des épisode (s) et type (s) d'effet (s) indésirable (s) :

.....  
.....  
.....

**Nausées et vomissements :**

**Oui**

**Non**

Nécessité d'un traitement pharmacologique de ces nausées :

Oui Non

Si oui : type, fréquence et posologie :

.....  
.....

**Complications postopératoires :**

**Oui**

**Non**

Si oui, Type (s), fréquence et nature :

.....  
.....  
.....

Si oui, nécessité d'arrêt du protocole :

**Oui**

**Non**

**Satisfaction du patient :**

Oui

Non

## 9. Bibliographie

1. Wang, J., et al., *Assessment of pulmonary complications after lung resection*. Ann Thorac Surg, 1999. **67**(5): p. 1444-7.
2. Berdah, S.V., R. Picaud, and Y. Jammes, *Surface diaphragmatic electromyogram changes after laparotomy*. Clin Physiol Funct Imaging, 2002. **22**(2): p. 157-60.
3. Manikian, B., et al., *Improvement of diaphragmatic function by a thoracic extradural block after upper abdominal surgery*. Anesthesiology, 1988. **68**(3): p. 379-86.
4. Rosenberg-Adamsen, S., et al., *Effect of oxygen treatment on heart rate after abdominal surgery*. Anesthesiology, 1999. **90**(2): p. 380-4.
5. Canet, J., M. Ricos, and F. Vidal, *Early postoperative arterial oxygen desaturation. Determining factors and response to oxygen therapy*. Anesth Analg, 1989. **69**(2): p. 207-12.
6. Rosenberg, J., W.E. Dirkes, and H. Kehlet, *Episodic arterial oxygen desaturation and heart rate variations following major abdominal surgery*. Br J Anaesth, 1989. **63**(6): p. 651-4.
7. Rosenberg, J., et al., *Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern*. Br J Anaesth, 1994. **72**(2): p. 145-50.
8. Gill, N.P., B. Wright, and C.S. Reilly, *Relationship between hypoxaemic and cardiac ischaemic events in the perioperative period*. Br J Anaesth, 1992. **68**(5): p. 471-3.
9. Senturk, M., et al., *The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain*. Anesth Analg, 2002. **94**(1): p. 11-5, table of contents.

10. Catley, D.M., et al., *Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen*. *Anesthesiology*, 1985. **63**(1): p. 20-8.
11. Stone, J.G., K.A. Cozine, and A. Wald, *Nocturnal oxygenation during patient-controlled analgesia*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(1): p. 104-10.
12. Bach, P.B., et al., *The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(3): p. 181-8.
13. Ballantyne, J.C., et al., *Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials*. *J Clin Anesth*, 1993. **5**(3): p. 182-93.
14. Schmid, R., et al., *The stability of a ketamine-morphine solution*. *Anesth Analg*, 2002. **94**(4): p. 898-900, table of contents.
15. Geisslinger, G., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method*. *Br J Anaesth*, 1993. **70**(6): p. 666-71.
16. Hustveit, O., A. Maurset, and I. Oye, *Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors*. *Pharmacol Toxicol*, 1995. **77**(6): p. 355-9.
17. Roytblat, L., et al., *Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia*. *Anesth Analg*, 1993. **77**(6): p. 1161-5.
18. Schmid, R.L., A.N. Sandler, and J. Katz, *Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes*. *Pain*, 1999. **82**(2): p. 111-25.

19. Guillou, N., et al., *The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery*. *Anesth Analg*, 2003. **97**(3): p. 843-7.
20. Reeves, M., et al., *Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial*. *Anesth Analg*, 2001. **93**(1): p. 116-20.
21. Adriaenssens, G., et al., *Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine*. *Br J Anaesth*, 1999. **83**(3): p. 393-6.
22. Lahtinen, P., et al., *S(+)-ketamine as an analgesic adjunct reduces opioid consumption after cardiac surgery*. *Anesth Analg*, 2004. **99**(5): p. 1295-301; table of contents.
23. Snijdelaar, D.G., et al., *A randomised, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy*. *Anaesthesia*, 2004. **59**(3): p. 222-8.
24. Boisseau, N., et al., *Improvement of 'dynamic analgesia' does not decrease atelectasis after thoracotomy*. *Br J Anaesth*, 2001. **87**(4): p. 564-9.
25. Weil, J.V., et al., *Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(21): p. 1103-6.
26. Persson, J., et al., *Ketamine antagonises alfentanil-induced hypoventilation in healthy male volunteers*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999. **43**(7): p. 744-52.
27. Mao, J., *NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity*. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999. **30**(3): p. 289-304.

28. Celerier, E., et al., *Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine*. *Anesthesiology*, 2000. **92**(2): p. 465-72.
29. Morel, D.R., A. Forster, and M. Gemperle, *Noninvasive evaluation of breathing pattern and thoraco-abdominal motion following the infusion of ketamine or droperidol in humans*. *Anesthesiology*, 1986. **65**(4): p. 392-8.
30. Howton, J.C., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma*. *Ann Emerg Med*, 1996. **27**(2): p. 170-5.
31. Kawai, H., et al., *Nocturnal hypoxemia after lobectomy for lung cancer*. *Ann Thorac Surg*, 2005. **79**(4): p. 1162-6.
32. Shaw, I.R., et al., *Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study*. *Sleep*, 2005. **28**(6): p. 677-82.
33. Stubhaug, A., et al., *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**(9): p. 1124-32.
34. Tverskoy, M., et al., *Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia*. *Anesth Analg*, 1994. **78**(2): p. 205-9.