

تأثیر دوز کم کتامین قبل و بعد از ایجاد برش بر کنترل درد بیماران پس از کله سیستکتومی

دکتر حافظ قاهری^{۱*}، دکتر حسین طاهری^{**}، دکتر علی اکبر بیگی^{***}، دکتر ریحانک طلاکوب[†]

*استادیار گروه جراحی عمومی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، **دستیار تخصصی جراحی عمومی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،

استادیار جراحی عمومی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، استادیار گروه بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

تاریخ دریافت: ۱۵/۱/۳۱ - تاریخ تأیید: ۱۵/۵/۱۸

چکیده:

زمینه و هدف: یکی از روشهای تسکین درد، تکنیک preemptive analgesia است که مبنای آن بلوکه کردن رسپتورهای عصبی درد قبل از تحریک دردناک است. یکی از این رسپتورها، رسپتور ان میتیل د اسپاراتات (NMDA) است. داروی کتامین دارای خاصیت آنتاگونیستی این رسپتور است که جهت کاهش حساسیت بکار می رود. هدف از این بررسی، ارزیابی اثرات کتامین در تسکین درد، قبل از ایجاد برش در بیماران، پس از کله سیستکتومی بوده است.

روش بررسی: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۶۵ بیمار بین سنین ۳۰ تا ۶۰ سال، با ASA I&II و کاندید عمل کله سیستکتومی الکتیو بطور تصادفی و دوسویه کور در دو گروه قرار گرفتند. نوع برش جراحی و نوع بیهوشی (عمومی) در هر دو گروه یکسان بود. به گروه اول ۲۰ دقیقه قبل از ایجاد برش پوستی، کتامین و ۲۰ دقیقه پس از برش پوستی نرمال سالین وریدی تزریق شد. در گروه دوم ۲۰ دقیقه قبل از برش پوستی از ۰/۵ mg/kg نرمال سالین و ۲۰ دقیقه پس از برش پوستی از ۰/۵ mg/kg کتامین به صورت وریدی استفاده شد. پس از عمل از داروی پتیدین با دوز معین در صورت نیاز به عنوان مسکن فرعی استفاده شد. میزان درد بیماران با استفاده از پرسشنامه VSA در زمان های ۰ (بلافاصله پس از هوشیاری)، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل اندازه گیری شد. زمان درخواست پتیدین و میزان کل مصرف پتیدین در طول مدت ۲۴ ساعت ثبت گردید. اطلاعات ثبت شده با استفاده از آزمون های t و مجذور کا تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: میانگین نمره درد در زمان های ۰، ۶، ۱۲، ۲۴ ساعت پس از عمل در بیماران بطور معنی داری در گروه اول کمتر از گروه دوم بود. میانگین کل درد در گروه اول $3/24 \pm 0/97$ و در گروه دوم $4/18 \pm 1/09$ بود ($p < 0/05$). میانگین مدت زمان اولین درخواست مسکن در گروه اول $31/12 \pm 1/2$ دقیقه و بیشتر از گروه دوم ($18/21 \pm 1/18$ دقیقه) بود ($p < 0/05$). همچنین بطور معنی داری میزان داروی پتیدین درخواستی در ۲۴ ساعت اول پس از عمل در گروه اول کمتر از گروه دوم بود ($p < 0/05$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه استفاده از داروی کتامین وریدی با دوز ۰/۵ mg/kg قبل از ایجاد برش پوستی در مقایسه با بعد از ایجاد برش پوستی با کاهش میزان درد و کاهش نیاز به مسکن پس از عمل کله سیستکتومی همراه است.

واژه های کلیدی: پتیدین، درد، کتامین، کله سیستکتومی.

مقدمه:

درد به صورت یک احساس و تجربه ناخوشایند حسی در اثر آسیب بافتی و یا عوارض ناشی از آن تعریف می شود (۱).
درد پس از عمل جراحی می تواند باعث

^۱ نویسنده مسئول: شهرکرد - بیمارستان آیت اله کاشانی - بخش جراحی، تلفن: ۰۳۸۱-۲۲۲۴۴۴۵. E-mail: gaherihafez@gmail.com

تحقیقات زیادی صورت گرفته است Preemptive analgesia می باشد که در واقع تجویز ضد درد قبل از ایجاد تحریک دردناک و آزاد شدن مدیاتورهای درد می باشد. در این روش از داروهای گوناگونی مانند مخدرها، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و غیره استفاده شده است که نتایج متناقضی در مورد زمان تزریق این داروها (قبل از برش پوستی و یا قبل از اتمام عمل) در بر داشته است (۷-۳).

شناخت رسپتوران متیل دآسپاراتات (NMDA) و نقش آن در کاهش درد بیماران باعث تحول جدیدی در استفاده از داروی کتامین شده است. بلوک این رسپتور در محیط باعث جلوگیری از تحریک نورون های مرکزی درد می شود (۹۸).

کتامین یک داروی بیهوشی است که جهت بیهوشی، آرامبخشی و غیره استفاده می شود، گزارشات زیادی در مورد استفاده از دوز کم کتامین به عنوان یک آنتاگونیست رسپتورهای NMDA در تسکین درد بیماران و کاهش نیاز به مخدرهای سیستمیک ارائه شده است، این دارو رسپتور NMDA در غشاء بعد سیناپسی شاخ خلفی نخاع را بلوک کرده و مانع انتقال درد از طریق فیبرهای درد به سیستم اعصاب مرکزی و در نتیجه کاهش و یا عدم احساس درد می شود (۱۴-۱۰).

کتامین را می توان از راه های مختلفی مانند وریدی، خوراکی، عضلانی، داخل بینی، زیرجلدی، داخل مقعدی و یا اپی دورال مورد استفاده قرار داد. با توجه به اینکه این دارو یک آنالوگ فن سیکلیدین محسوب می شود، دوزهای بالای آن می تواند با برخی اثرات ناخواسته مانند توهم، دیسفوری، کابوس، افزایش ترشحات برونش یا بزاق و افزایش فشار داخل مغز همراه باشد ولی این عوارض معمولاً در دوزهای پایین مشاهده نمی شود و در عین حال با استفاده از

اثرات زیان آوری مانند افزایش شانس آتلکتنازی، ترومبوآمبولی، ایسکمی میوکارد، آریتمی قلبی، اختلالات آب و الکترولیتی، احتباس ادراری و ایلتوس شود. جراحی در ناحیه فوقانی شکم (مانند عمل کله سیستکتومی) و توراکیس باعث کاهش ظرفیت حیاتی، حجم جاری، حجم باقیمانده، ظرفیت باقیمانده عملی و FEV1 (Forced Expiratory Volume in one Second) می شود، همچنین وجود برش های جراحی دردناک در بالای شکم باعث افزایش تون عضلات شکمی در بازدم و کاهش عملکرد دیافراگم می شود. در نتیجه کمپلینانس ریوی کاهش یافته و شاهد کاهش قدرت تنفس عمیق و سرفه قوی و هیپوکسمی، هیپرکربی، احتباس ترشحات، آتلکتنازی و پنومونی خواهیم بود. افزایش تون عضلانی علت افزایش مصرف اکسیژن و تولید اسید لاکتیک است (۱،۲).

از جمله روش هایی که در حال حاضر به صورت روتین جهت تسکین درد پس از عمل جراحی انجام می شود استفاده از داروهای مانند مخدرها، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و بلوک های عصبی است. داروهای مخدر دارای عوارض نامطلوبی مانند اعتیاد، مهار مرکز تنفسی، تهوع و استفراغ و اثر منفی بر حرکات روده ها می باشند (۲). استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باعث کاهش مصرف داروهای مخدر در بیماران بعد از عمل جراحی شده است. تأثیر مثبت این داروها در بیمارانی که نسبت به داروهای مخدر تحمل نداشته باشند و در افراد پیر به اثبات رسیده است. مهمترین و شایع ترین عوارض جانبی آنها مربوط به دستگاه گوارش است که به صورت بروز زخم های پپتیک در معده و دوازدهه و خونریزی های گوارشی از این نواحی بروز می نماید (۲).

یکی از روش های تسکین درد که اخیراً در مورد آن

بیمارانی که دارای سابقه بیماری قلبی - عروقی، صرع، افزایش فشار مایع مغزی - نخاعی، فشار خون بالا، تست های کبدی مختل، سکنه مغزی، سابقه بیماری روانی و اعتیاد به مواد مخدر و بیمارانی که پس از انجام عمل جراحی تشخیص دیگری بجز کله سیستیت داشتند از مطالعه حذف شدند.

تمام بیماران با روش یکسان با تزریق فنتانیل (۲ μg/kg) نسدونال (۵ mg/kg) و آتراکوریوم (۰/۶ mg/kg) تحت بیهوشی قرار گرفتند و ادامه بیهوشی بیماران با اکسیژن ۵۰ درصد و N₂O ۵۰ درصد برقرار گردید و تا پایان عمل هالوتان به میزان ۰/۸ درصد دریافت نمودند (۱۷).

کلیه بیماران تحت عمل جراحی کله سیستکتومی به صورت لاپاروتومی و با تکنیک مشابه قرار گرفتند. برش پوستی در تمام موارد به صورت برش کوخر راست و طول خط برش حدود ۱۰-۸ سانتی متر بود. تمام بیماران حین بیهوشی تحت مونیتورینگ لازم (پالس اکسیمتری، کاپنوگرافی، ECG و اندازه گیری فشارخون) قرار گرفتند. به تمام بیماران دو گروه جهت جلوگیری از عوارض احتمالی کتامین حدود یک ساعت قبل از عمل ۱۰ میلی گرم دیازپام با مقدار کمی آب داده شد (۱۸).

در گروه اول بیست دقیقه قبل از انجام برش پوستی داروی کتامین با دوز ۰/۵ mg/kg (از نوع کتامین هیدروکلراید ساخت شرکت Rotex media) بود و بیست دقیقه پس از انجام برش پوستی نرمال سالین با همان حجم به صورت وریدی تزریق گردید. در گروه دوم بیست دقیقه قبل از برش پوستی نرمال سالین و بیست دقیقه بعد از برش کتامین وریدی با دوز ۰/۵ mg/kg تزریق گردید. تکنیک بستن زخم در هر دو گروه یکسان بود. مدت زمان بیهوشی و انجام عمل جراحی در هر دو گروه ثبت گردید.

تجویز داروهایی مانند بنزودیازپین ها می توان از این عوارض جلوگیری کرد (۱۵، ۱۶).

تاکنون مطالعات کمی در زمینه اثرات تسکینی کتامین پس از عمل جراحی انجام شده است (۳، ۴)، آنچه این مطالعه را از سایر مطالعات دیگر متمایز می سازد استفاده از پروتکل McQuay's که روش اصلی بررسی Preemptive analgesia است، می باشد. در این روش اثرات تزریق یک دارو با همان دوز و با همان روش، قبل و بعد از ایجاد تحریک دردناک بررسی می شود. در سایر تحقیقات انجام شده بررسی به صورت مقایسه اثرات بی دردی در دو گروه که در یک گروه دارو و در گروه دیگر دارونما قبل از ایجاد برش پوستی تزریق می شود انجام شده است که با روش انجام شده در این مطالعه متغیر است.

با توجه به عدم اتفاق نظر در مورد زمان تزریق این دارو در جهت کاهش درد پس از عمل و همچنین تعداد معدود مطالعات انجام شده در مورد استفاده از کتامین در تسکین درد بیماران پس از انجام عمل کله سیستکتومی به عنوان یک عمل جراحی فوقانی شکم، مطالعه حاضر طرح و اجرا گردید.

روش بررسی:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی بیماران بزرگسال (۶۰-۳۰ سال) کاندید عمل جراحی الکتیو کله سیستکتومی با ASA I&II و به روش دو سویه کور انجام شد.

ابتدا از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی جهت شرکت در تحقیق اخذ شد. پس از انجام معاینه فیزیکی و گرفتن شرح حال، بیماران با استفاده از جدول اعداد تصادفی بطور اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند.

نفر در گروه دوم مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر آماری هیچ گونه تفاوت معنی داری بین گروه ها از نظر سن، جنس، وزن، مدت زمان عمل جراحی و مدت زمان بیهوشی وجود نداشت (جدول شماره ۱).

میانگین مدت زمان اولین تجویز مسکن پس از عمل جراحی در گروه اول $1/2 \pm 31/12$ دقیقه و در گروه دوم $1/8 \pm 18/21$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/05$).

میانگین نمرات درد در ساعت های ۰، ۶، ۱۲، ۲۴ پس از عمل در گروه اول کمتر از گروه دوم بود. میانگین کل درد در گروه اول $0/98 \pm 3/24$ و در گروه دوم $1/01 \pm 4/18$ بود ($p < 0/05$) (جدول شماره ۲). ۳۴ درصد از بیماران گروه اول و ۱۲ درصد از بیماران گروه دوم پس از عمل جراحی اصلاً نیاز به مسکن نداشتند. میانگین دفعات تزریق پتدین پس از عمل در گروه اول $0/62 \pm 0/54$ دفعه و در گروه دوم $0/74 \pm 2/10$ دفعه بود ($p < 0/05$). در هیچ یک از بیماران دو گروه عوارض کتامین دیده نشد

پس از عمل در صورت تقاضای بیمار برای دریافت مسکن و پس از ارزیابی از داروی پتدین با دوز 1 mg/kg به عنوان مسکن فرعی استفاده شد و از تجویز هر گونه داروی ضد درد یا آرامبخش دیگر به بیماران جلوگیری به عمل آمد.

میزان درد بیماران در زمان های ۰ (بلافاصله پس از هوشیاری)، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل اندازه گیری شد. جهت بررسی درد پس از عمل از پرسشنامه VAS استفاده شد. علاوه بر اندازه گیری شدت درد، میزان مصرف پتدین هر بیمار در مدت ۲۴ ساعت و نیز اولین زمان درخواست مسکن از سوی بیمار در هر دو گروه ثبت شد. جهت تجزیه و تحلیل متغیرهای کمی از تست t و برای متغیرهای کیفی از تست مجذور کا استفاده و میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار لحاظ گردید.

یافته ها:

در این مطالعه تعداد ۳۲ نفر در گروه اول و ۳۳

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران

گروه اول	گروه دوم	
۱/۲	۱/۳	جنس (M/F)
$45/0 \pm 6/4$	$47/16 \pm 8/35$	سن (سال)
$72/47 \pm 9/55$	$73/32 \pm 8/76$	وزن (کیلوگرم)
$85/14 \pm 16/12$	$81/42 \pm 19/4$	مدت زمان بیهوشی (دقیقه)
$67/42 \pm 15/32$	$61/45 \pm 17/12$	مدت زمان عمل جراحی (دقیقه)

-در گروه اول $n=32$ -در گروه دوم $n=33$ - مشخصات دموگرافیک بین دو گروه اختلاف آماری معنی دار نداشت.

جدول شماره ۲: میزان شدت درد در بیماران در زمان های ۰، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل

نام گروهها	زمان	۰	۶	۱۲	۲۴
گروه اول		۴/۳۱±۱/۰۱	۴/۵۴±۰/۹۵	۲/۲۵±۱/۰۶	۱/۱۹±۰/۶۶
گروه دوم		۵/۴۸±۱/۰۳	۴/۸۷±۱/۰۱	۳/۴۵±۰/۸۲	۱/۷۴±۰/۶۱

- میانگین نمرات درد در تمامی ساعت های مورد بررسی پس از عمل در گروه اول کمتر از گروه دوم بود ($p < 0.05$).
 - گروه اول: دریافت کننده ۰/۵ mg/kg داروی کتامین بیست دقیقه قبل از انجام برش پوستی به صورت وریدی
 - گروه دوم: دریافت کننده ۰/۵ mg/kg داروی کتامین بیست دقیقه بعد از انجام برش پوستی به صورت وریدی

بحث:

در این مطالعه از عمل جراحی کله سیستکتومی که دارای درد شدید بعد از عمل است استفاده شد. زیرا اگر تحریک دردناک ایجاد شده ضعیف باشد قادر به یافتن اختلاف شدت درد بین دو گروه نخواهیم بود. شدت کم درد جهت تحریک عصبی نوروپاتی های شاخ خلفی نخاع کافی نیست، به عبارت دیگر جهت ارزیابی اثرات Preemptive analgesia می بایست تحریک دردناک شدید و داروی مورد استفاده قادر به بلوک تحریک مرکزی باشد (۲۵،۶-۲۳).

در این مطالعه همانند تعدادی از بررسی های انجام شده میانگین نمرات درد در بیمارانی که قبل از عمل کتامین دریافت کرده بودند بطور معنی داری کمتر از گروهی بود که پس از برش پوستی کتامین استفاده شده بود (۱۵،۶-۷).

در بعضی مطالعات انجام شده محققین به این نتیجه رسیده اند که اثرات بی دردی کتامین در صورت استفاده از آن در پایان عمل، بهتر از تجویز آن در قبل از شروع عمل است و این مسأله را اینگونه توجیه کرده اند که استفاده از کتامین در انتهای عمل موجب بلوک تحریکات دردناک مرکزی ناشی از پروسه های التهابی ایجاد شده در مراحل اولیه بعد از عمل است و چون این مراحل التهابی در مرحله قبل از عمل وجود ندارند

کتامین بر روی رسپتورهای مختلفی مانند نیکوتینیک و موسکارینیک اثر می گذارد. کتامین کانال های سدیمی را در محیط و CNS بلوک می کند، این دارو با رسپتورهای اوپیوئیدی و نیز با رسپتورهای مونوآمینرژیک و کانال های کلسیمی حساس به ولتاژ تداخل دارد. کتامین همچنین به عنوان یک آنتاگونیست غیر رقابتی ناحیه فن سیکلیدین رسپتور NMDA عمل می کند (۱۹،۲).

این مطالعه بر اساس پروتکل McQuay's که روش اصلی بررسی Preemptive analgesia است انجام شد (۲۱،۲۰) و اثرات تزریق کتامین با همان دوز و با همان روش، قبل و بعد از ایجاد تحریک دردناک، شدت درد پس از عمل، اولین زمان درخواست مسکن از سوی بیمار و میزان کلی مسکن مصرف شده بررسی شد.

استفاده از اثرات Preemptive کتامین جهت کاهش درد پس از عمل جراحی برای اولین بار توسط Katz و همکاران مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه کتامین یک آنتاگونیست رسپتورهای NMDA است و این فرضیه که مهار این رسپتور باعث کاهش حساسیت نوروپاتی های مرکزی به درد می شود، استفاده از کتامین قبل از عمل باعث کاهش درد پس از عمل می شود (۲۲،۳-۶).

به اثرات خواب آوری آن به واسطه تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی نسبت می دهند. اثر کتامین بر کانال های سدیمی و واکنش با این کانال ها نیز به عنوان مکانیسم بی دردی توضیح داده شده است. تئوری دیگری نیز اثر کتامین را از طریق فعال کردن مهار سیستم منوآمینژیک به ویژه در التهابات محیطی توضیح می دهد (۱۱،۷،۱۶،۳۳،۳۴).

در مطالعه ما همانند اکثر مطالعات انجام شده در مورد اثرات بی دردی کتامین، میزان مصرف مسکن و نیز فاصله زمانی درخواست مسکن در گروه اول کمتر از گروه دوم بود. در مطالعات انجام شده استفاده از کتامین قبل از عمل باعث تأخیر در زمان درخواست مسکن بطور میانگین ۱۶ دقیقه می شود. هر چند این میزان اختلاف در اکثر مطالعات انجام شده از نظر آماری معنی دار است ولی از نظر بالینی چندان با اهمیت بنظر نمی رسد (۱۵،۶).

بطور کلی هم اکنون استفاده از اثرات ضد دردی کتامین به صورت ضد و نقیض است و بررسی های دیگری قبل از هر گونه اظهار نظر نهایی در مورد اثرات ضد دردی کتامین لازم است. به نظر عده ای از محققین در حال حاضر از کتامین می توان در مواردی که سایر داروهای مسکن منع مصرف دارند استفاده کرد. با این وجود از دوز کم کتامین به خصوص در دوزهای زیر حد ایجاد علائم روانی (50 ng/ml غلظت خون) در ترکیب با داروهای مخدر و یا بی حس کننده های موضعی در کنترل درد پس از عمل بخوبی استفاده شده است (۱۵،۶).

نتیجه گیری:

نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز دوز کم کتامین به صورت وریدی قبل از ایجاد برش در مقایسه با بعد از ایجاد برش با کاهش درد بیمار و کاهش نیاز به مسکن پس از عمل جراحی

اثر بی دردی کتامین در صورت استفاده از آن در پایان عمل به میزان بیشتری مشاهده می شود (۲۰،۶). بر اساس مطالعه Kissin در صورت تجویز کتامین قبل از عمل و تداوم استفاده از آن در حین عمل با توجه به بلوک تحریکات دردناک قبل از عمل و نیز بلوک درد ناشی از مراحل التهابی حین عمل، اثرات بی دردی کتامین حداکثر خواهد بود (۲۶). در مطالعه دیگر استفاده از کتامین قبل از شروع برش پوستی و نیز تکرار هر ۲۰ دقیقه آن در حین عمل باعث اثرات بی دردی بهتری نسبت به استفاده از دوز منفرد کتامین قبل از عمل شده بود (۲۷،۶).

کتامین در مواردی که به همراه داروهای بی حس کننده موضعی بکار می رود باعث افزایش مدت زمان بی دردی می شود. تجویز کتامین به همراه ترکیبات مخدر چه به صورت وریدی یا اپی دورال نه تنها باعث کاهش میزان مخدر مورد نیاز می شود بلکه باعث طولانی تر شدن زمان بی دردی و بهبود کیفیت بی دردی می شود (۲۸،۲۹). این اثر بیشتر به علت ترکیب مهار قبل سیناپسی اویپوئیدها با کاهش انتقال درد بوسیله بلوک بعد سیناپسی رسپتور NMDA توسط کتامین است که نهایتاً باعث کاهش انتقال حس درد به سیستم اعصاب مرکزی می شود (۲۹،۳۰). مکانیسم دیگری که باعث کاهش مصرف مواد مخدر می شود ممکن است مربوط به ایجاد تحمل نسبت به مواد مخدر باشد، به عبارت دیگر بر اساس برخی تحقیقات کتامین با مهار رسپتور NMDA باعث ایجاد تحمل نسبت به مواد مخدر شده و از این طریق اثرات ضد دردی خود را اعمال می کند (۳۱-۲۸). تئوری های مختلف دیگری در مورد اثرات ضد دردی کتامین عنوان شده است. بر اساس یک تئوری اثر ضد دردی کتامین به علت مهار رسپتور NMDA و کاهش حساسیت ساقه مغز است (۳۲). همچنین عده ای اثر بی دردی متعاقب تجویز کتامین را

درد پس از اعمال جراحی مورد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از تمامی کسانی که ما را در این طرح یاری نمودند قدردانی می‌گردد.

کله سیستکتومی همراه است و توصیه می‌شود با توجه به کم عارضه تر بودن مصرف این دارو در مقایسه با مخدرها و نیز مقرون به صرفه بودن آن، استفاده از این دارو قبل از ایجاد برش پوستی به عنوان یک انتخاب مناسب و مطمئن جهت کاهش

منابع:

1. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Aug; 45(7): 795-804.
2. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Dec; 299(3): 811-7.
3. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg*. 2000 Jun; 90(6): 1419-22.
4. 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 Feb; 78(2): 205-9.
5. Dan Chelarescu D, Eugen Tircoveanu E, Stratan I. Preemptive analgesia with low-dose of ketamine in gallstone surgery: a randomized study. *Brit J Anesthesia*. 2004; 96: 124-32.
6. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*. 2002 Mar; 96(3): 725-41.
7. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005 Mar; 100(3): 757-73.
8. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. Qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004 May; 98(5): 1385-400.
9. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*. 1998 Nov; 87(5): 1186-93.
10. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001 Jun; 92(3): 373-80.
11. Eide PK, Stubhaug A, Oye I. The NMDA-antagonist ketamine for prevention and treatment of acute and chronic post-operative pain. *Baillie`re's Clin Anaesthesiol*. 2001; 87: 539-54.
12. Rabben T, Skjelbred 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 May; 289(2): 1060-6.
13. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1997 May; 84(5): 1086-90.
14. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg*. 2003 Mar; 96(3): 789-95.
15. 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 Aug; 82(2): 111-25.

16. Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin-- a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain*. 1996 Jul; 66(1): 51-62.
17. Miller R, Fleisher L, Roger A. General anesthesia. Miller's anesthesia. New York: Churchill Livingstone; 6th ed. 2005. 1: p: 379-410.
18. Miller RD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD (ed.). Miller's anesthesia. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p: 317-78.
19. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982 Feb; 56(2): 119-36.
20. Kissin I. Study design to demonstrate clinical value of preemptive analgesia: is the commonly used approach valid? *Reg Anesth Pain Med*. 2002 May-Jun; 27(3): 242-4.
21. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med*. 1995 Apr; 27(2): 249-56.
22. Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg*. 2000 Dec; 91(6): 1479-82.
23. Katz J. Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth*. 2001 Feb; 48(2): 105-14.
24. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious. *Anesthesiology*. 1996 May; 84(5): 1015-9.
25. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg*. 1999 Sep; 89(3): 711-6.
26. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesth Analg*. 2005 Mar; 100(3): 754-6
27. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S+-ketamine. *Anesth Analg*. 2004 May; 98(5): 1413-8.
28. Owen H, Reekie RM, Clements JA, Watson R, Nimmo WS. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anesthesia*. 1987 Oct; 42(10): 1051-6.
29. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain*. 1989 Jan; 36(1): 37-41.
30. Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2001 Jun; 29(3): 246-51.
31. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg*. 2003 Mar; 96(3): 789-95.
32. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Oye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol*. 1990 Oct 23; 187(3): 513-8.
33. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1997 Nov; 79(5): 600-5.
34. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology*. 2000 Aug; 93(2): 520-8.